

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

8

Applicant's or agent's file reference 210/PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/06646	International filing date (day/month/year) 12 July 2000 (12.07.00)	Priority date (day/month/year) 14 July 1999 (14.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 475/04		
Applicant EPROVA AG		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>10</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 19 January 2001 (19.01.01)	Date of completion of this report 08 August 2001 (08.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-54 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-28 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/06646

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☒ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☐ not complied with for the following reasons:

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. _____

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

EP 00/06646

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of:

1. This report makes reference to the following documents:

- D1: EP-A-0 773 221 (EPROVA AG) 14 May 1997 (1997-05-14)
D2: EP-A-0 682 026 (EPROVA AG) 15 November 1995 (1995-11-15)
D3: EP-A-0 600 460 (SAPEC FINE CHEMICALS) 8 June 1994 (1994-06-08)
D4: EP-A-0 551 642 (BASF AG) 21 July 1993 (1993-07-21)
D5: EP-A-0 548 895 (SAPEC FINE CHEMICALS) 30 June 1993 (1993-06-30)
D6: EP-A-0 537 842 (APPLIED PHARMA RES) 21 April 1993 (1993-04-21)
D7: EP-A-0 256 982
D8: EP-A-0 432 441

D7 was cited by the applicant in the description.
D8 was not cited in the international search report. A copy of the document is attached.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV

2. The International Preliminary Examining Authority is of the opinion that the present application claims the following two inventions:

Group A: *Claims 1-19*

A method for hydrating pterin and pterin derivatives using hydrogen in the presence of a metal complex, which is soluble in polar reaction media, as a hydration catalyst.

Group B: *Claims 20-28*

Specific folic acid esters and tetrahydro folic acid esters

Since the problems to be solved by the inventions are different, they are not so linked as to form a single general **inventive** concept (PCT Rule 13.1).

At the present time, D4 is regarded as the prior art closest to the *method Claims 1-19*. In light of this document, the problem to be solved can be regarded as that of providing a further method for hydrating folic acid and folic acid derivatives. The claimed solution to this problem consists in using soluble metal complexes as hydration catalysts.

In contrast, D1-D6 are regarded as the prior art closest to the *substance Claims 20-28*. In light of these documents, the problem to be solved can be regarded as that of providing further folic acid derivatives. The claimed solution to this problem consists of the characteristic that at least one of the terminal carboxylic acid groups is esterified.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV

In accordance with PCT Rule 13.2, the requirement of unity of invention is satisfied pursuant to PCT Rule 13.1 only if there is a technical relationship between the inventions that involves one or more of the same or corresponding **special technical features** that provide a **contribution to the prior art**. However, the technical features of the two inventions that are regarded accordingly as special (soluble metal complexes and ester groups) do not meet this requirement of a technical relationship.

As the applicant verifies in his letter of 10 July 2001, the sole feature to be regarded as belonging to both inventions consists of the pterin or tetrahydro pterin builders which, however, are already known from the prior art (see for example page 1, lines 11-26). Therefore this relationship fails to realize a general **inventive** concept.

The requirement of unity of invention pursuant to PCT Rule 13.2 has not been met.

In his response to the request to limit the claims or pay additional fees, the applicant has paid additional fees. Therefore all of the submitted claims are the subject matter of the international preliminary examination.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

/EP 00/06646

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-28	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-19	YES
	Claims	20-28	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-28	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

3.1 Group A (Claims 1-19)

Novelty

D1 and D2 describe methods for **crystallizing** tetrahydro folic acids. D3 describes a method for obtaining pure diastereoisomer (6S)-tetrahydro folic acid from a (6RS)-diastereoisomer mixture by means of **selective crystallization**. D5 describes a method for obtaining pure diastereoisomer (6R)-tetrahydro folic acid from a (6RS)-diastereoisomer mixture by means of **salting out**.

D4 discloses a method for diastereo-selective hydration of folic acid to tetrahydro folic acid by **heterogenous catalytic hydration** (immobilized Rh(I) complex). D6 discloses a method for hydrating folic acid in water using **NaBH₄** as a hydration agent.

D7 discloses a method for asymmetrical hydration of prochiral **N-aryl ketimines** in methanol/benzoyl as a solvent using iridium compounds having chiral diphosphine or diphosphinite ligands (see Example 21, Table 3).

Therefore the element that provides novelty consists in the use of **soluble metal complexes** as hydration

THIS PAGE BLANK (USPTO)

catalysts (homogeneous catalysis) for hydrating pterins.

Therefore Claims 1-19 meet the requirements of PCT Article 33(2).

Inventive step

At the present time, D4 is regarded as the closest prior art. This document discloses the **heterogeneous catalyzed** hydration of folic acid in the presence of an **immobilized** complex from a Rh(I) compound and an optically active diphosphine in an aqueous buffer solution at a pH value of 3-12, an H^2 pressure greater than 20 bar, and a temperature greater than 60°C (see page 4, lines 13-18).

In light of this document the problem to be solved can be regarded as that of providing a further method for hydrating pterin and pterin derivatives.

The solution to this problem as disclosed in Claim 1 consists in hydration using hydrogen in a polar solvent in the presence of **metal complexes**, as hydration catalysts, which are **soluble in the solvent used**.

D7 describes a **homogeneous catalyzed hydration** of prochiral N-aryl ketimines using metal complexes (Ir(I)-diphosphine complex) that are soluble in the solvent (methanol/benzoyl) for producing optically active secondary amines. Example 21 of this document discloses the hydration of a dehydro indolin derivative having similar structural features (cyclic N-aryl ketimine) to those of the claimed pterins.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The pterins of the present application differ from the examples in D7 by a **plurality of hydratable imine groups** and an **additional hydratable keto group** in the aliphatic ring.

Therefore it is regarded as surprising that in the homogenous catalyzed hydration of these pterins according to the present application, a high yield of the desired tetrahydro pterins (selective hydration of the aromatic imino groups) can be obtained (see Table 1 and Example E1).

Therefore the subject matter of Claims 1-19 involves an inventive step (PCT Article 33(3)).

3.2 Group B (Claims 20-28)

Novelty

The subject matter of Claims 20 and 21 differs from the cited prior art in that it pertains to **esters** of the folic acid.

Therefore Claims 20 and 21 meet the requirements of PCT Article 33(2).

The subject matter of Claims 22-28 differs from the cited prior art in that it pertains to tetrahydro folic acid esters that are not substituted in the 5-position.

Therefore Claims 22-28 meet the requirements of PCT Article 33(2).

Inventive step

It is brought to the attention of the applicant that

THIS PAGE BLANK (USPTO)

patent claims for products are permissible only if these products meet the requirements for patentability, meaning that they are novel **and** inventive, *inter alia*, independently of methods for their production. However, a product is not inventive simply by virtue of the fact that it is produced by means of an inventive method.

D4, which describes folic acid and tetrahydro folic acid on pages 2 and 3, is regarded as the closest prior art. Since the applicant has made no statement with respect to the problem to be solved, it is assumed, proceeding from D4, that the problem to be solved is that of providing folic acid- or tetrahydro folic acid derivatives.

The claimed solution to this problem consists in providing corresponding folic acid- or tetrahydro folic acid **esters**. However, this feature is one of several obvious possibilities in general organic chemistry from which a person skilled in the art would choose according to the circumstances in order to solve the problem of interest (providing acid derivatives), without thereby being inventive. In addition, D8 already discloses corresponding tetrahydro folic acid derivatives (esters and salts) on page 5, lines 5-6.

Therefore Claims 20-28 do not meet the requirements

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

P/EP 00/06646

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description neither cites D1-D3, D5-D6, and D8 nor indicates the relevant prior art disclosed therein.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
P/EP 00/06646

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

It proceeds from the description on page 10, lines 6-8 that the use of **d-8 metal complexes** as soluble hydration catalysts is essential for the definition of the invention. Since independent Claim 1 does not contain this feature (Claim 1 is restricted to "soluble metal complexes"), said claim does not meet the requirement of PCT Article 6 in conjunction with PCT Rule 6.3(b) that every independent claim must contain all of the technical features that are essential for the definition of the invention.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)





Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 210/PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06646	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 12/07/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 14/07/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D475/04		
Anmelder EPROVA AG et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 10 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 19/01/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 08.08.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Wörth, C Tel. Nr. +49 89 2399 8726 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-54 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-28 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
 - ☒ zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
 - ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
- ☐ erfüllt ist
 - ☐ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
- ☒ alle Teile.
 - ☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1-28

Nein: Ansprüche

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06646

Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-19
	Nein: Ansprüche	20-28
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-28
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: EP-A-0 773 221 (EPROVA AG) 14. Mai 1997 (1997-05-14)
- D2: EP-A-0 682 026 (EPROVA AG) 15. November 1995 (1995-11-15)
- D3: EP-A-0 600 460 (SAPEC FINE CHEMICALS) 8. Juni 1994 (1994-06-08)
- D4: EP-A-0 551 642 (BASF AG) 21. Juli 1993 (1993-07-21)
- D5: EP-A-0 548 895 (SAPEC FINE CHEMICALS) 30. Juni 1993 (1993-06-30)
- D6: EP-A-0 537 842 (APPLIED PHARMA RES) 21. April 1993 (1993-04-21)
- D7: EP 0256982 A
- D8: EP 432441 A

Dokument D7 wurde von der Anmelderin in der Beschreibung zitiert. Das Dokument D8 wurde im internationalen Recherchenbericht nicht angegeben. Eine Kopie des Dokuments liegt bei.

2. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (Referenz zu Punkt IV)

Die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde ist der Auffassung, dass mit der vorliegenden Anmeldung die folgenden zwei Erfindungen beansprucht werden:

Gruppe A: *Ansprüche 1-19*

Ein Verfahren zur Hydrierung von Pterin und Pterinderivaten mit Wasserstoff in Gegenwart eines in polaren Reaktionsmedien löslichen Metallkomplexes als Hydrierkatalysator.

Gruppe B: *Ansprüche 20-28*

Bestimmte Folsäure- und Tetrahydrofolsäure-Ester.

Da die Aufgaben, die den Erfindungen zugrunde liegen, unterschiedlich sind, hängen diese nicht so zusammen, daß sie eine einzige allgemeine **erfinderische** Idee verwirklichen (Regel 13.1 PCT).

So wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt für die *Verfahrensansprüche 1-19* Dokument D4 als nächstliegender Stand der Technik angesehen. Hinsichtlich dieses Dokuments kann die zu lösende Aufgabe darin gesehen werden, ein weiteres

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Verfahren zur Hydrierung von Folsäure und Folsäure-Derivaten bereitzustellen. Die anmeldungsgemäße Lösung dieser Aufgabe besteht in der Verwendung löslicher Metallkomplexe als Hydrierkatalysatoren.

Demgegenüber werden für die *Stoffansprüche 20-28* jeweils Dokumente D1-D6 als nächstliegender Stand der Technik angesehen. Hinsichtlich dieser Dokumente kann die zu lösende Aufgabe darin gesehen werden, weitere Folsäure-Derivate bereitzustellen. Die anmeldungsgemäße Lösung dieser Aufgabe besteht in der Eigenschaft, daß mindestens eine der terminale Carbonsäure-Gruppen verestert ist.

Entsprechend Regel 13.2 PCT ist das Erfordernis der Einheitlichkeit einer Erfindung nach Regel 13.1 PCT nur dann erfüllt, wenn zwischen den Erfindungen ein technischer Zusammenhang besteht, der in einem oder mehreren gleichen oder entsprechenden **besonderen technischen Merkmalen** besteht, die einen **Beitrag zum Stand der Technik** bestimmen. Die in diesem Sinne als besonders zu bewertenden technischen Merkmale der beiden Erfindungen (lösliche Metallkomplexe und Estergruppen) erfüllen dieses Erfordernis des technischen Zusammenhangs jedoch nicht.

Wie die Anmelderin in ihrem Schreiben vom 10.07.2001 bestätigt, besteht das einzige, als gemeinsam zu bewertende Merkmal im Pterin- bzw Tetrahydropterin-Gerüst, die jedoch im Stand der Technik bereits bekannt sind, was von der Anmelderin in der Beschreibung auch bestätigt wird (siehe zum Beispiel Seite 1, Zeile 11-26). Somit verwirklicht dieser Zusammenhang keine allgemeine **erfinderische Idee**.

Das Erfordernis der Einheitlichkeit gemäß Regel 13.2 PCT ist nicht erfüllt.

In ihrer Antwort auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat die Anmelderin zusätzliche Gebühren entrichtet. Somit sind alle eingereichten Ansprüche Gegenstand der vorläufigen internationalen Prüfung.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

3. **Begründete Feststellung nach Art. 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung (Referenz zu Punkt V)**

3.1 **Gruppe A (Ansprüche 1-19)**

Neuheit

Dokumente D1 und D2 beschreiben Verfahren zur **Kristallisation** von Tetrahydrofolsäure. Dokument D3 beschreibt ein Verfahren zur Darstellung diastereoisomerenreiner (6S)-Tetrahydrofolsäure aus einem (6RS)-Diastereomerengemisch mittels **selektiver Kristallisation**. Dokument D5 beschreibt ein Verfahren zur Darstellung diastereoisomerenreiner (6R)-Tetrahydrofolsäure aus einem (6RS)-Diastereomerengemisch durch **Aussalzen**.

Dokument D4 offenbart ein Verfahren zu diastereoselektiven Hydrierung von Folsäure zu Tetrahydrofolsäure durch **heterogene katalytische Hydrierung** (immobilisierter Rh(I)-Komplex). Dokument D6 offenbart ein Verfahren zur Hydrierung von Folsäure in Wasser mittels **NaBH₄** als Hydrierungsmittel.

Dokument D7 offenbart ein Verfahren zur asymmetrischen Hydrierung von prochiralen **N-Arylketiminen** in Methanol/Benzol als Lösungsmittel mittels Iridiumverbindungen mit chiralen Diphosphin- oder Diphosphinitliganden (siehe Beispiel 21, Tabelle 3).

Das die Neuheit herstellende Element besteht somit in der Verwendung **löslicher Metalkomplexe** als Hydrierungskatalysatoren (homogene Katalyse) zur Hydrierung von **Pterinen**.

Ansprüche 1-19 erfüllen somit die Erfordernisse von Art. 33(2) PCT.

Erfinderische Tätigkeit

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird Dokument D4 als nächstliegender Stand der Technik angesehen. Dieses Dokument offenbart die **heterogen katalysierte** Hydrierung von Folsäure in Gegenwart eines **immobilisierten** Komplexes aus einer Rh(I)-Verbindung und einem optisch aktiven Diphosphin in einer wäßrigen Pufferlösung in einem pH-Wert von 3-12, bei einem H²-Druck von mehr als 20 bar und einer Temperatur von mehr als 60°C (siehe Seite 4, Zeile 13-18).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Hinsichtlich dieses Dokuments kann als zu lösende Aufgabe gesehen werden, ein weiteres Verfahren zur Hydrierung von Pterin und Pterin-Derivaten bereitzustellen.

Die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung offenbarte Lösung dieser Aufgabe besteht in der Hydrierung mittels Wasserstoff in einem polaren Lösungsmittel in Gegenwart von **im verwendeten Lösungsmittel löslichen Metallkomplexen** als Hydrierungskatalysatoren.

Dokument D7 beschreibt eine **homogen katalysierte Hydrierung** prochiraler N-Arylketiminen mittels im Lösungsmittel (Methanol/Benzol) löslichen Metallkomplexen (Ir(I)-Diphosphin-Komplex) zur Herstellung von optisch aktiven sekundären Aminen. Dieses Dokument offenbart in Beispiel 21 die Hydrierung eines Dehydroindolin-Derivates, welches ähnliche Strukturmerkmale (zyklisches N-Arylketimin) wie die anmeldungsgemäßen Pterine aufweist.

Die Pterine der vorliegenden Anmeldung unterscheiden sich von den in D7 angeführten Beispielen durch **mehrere hydrierfähige Imingruppen** sowie eine **zusätzliche hydrierfähige Ketogruppe** im aliphatischen Ring.

Somit ist es als überraschend zu bewerten, daß bei der homogen katalysierten Hydrierung dieser Pterine entsprechend der vorliegenden Anmeldung die gewünschten Tetrahydropterine (Selektive Hydrierung der aromatischen Iminogruppen) in hoher Ausbeute erhalten werden (siehe Tabelle 1 und Beispiel E1).

Der Gegenstand der Ansprüche 1-19 beruht daher auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT).

3.2 Gruppe B (*Ansprüche 20-28*)

Neuheit

Der Gegenstand der Ansprüche 20 und 21 unterscheidet sich gegenüber dem zitierten Stand der Technik dadurch, daß es sich um **Ester** der Folsäure handelt.

Ansprüche 20 und 21 erfüllen somit die Erfordernisse von Art. 33(2) PCT.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Der Gegenstand der Ansprüche 22-28 unterscheidet sich gegenüber dem zitierten Stand der Technik dadurch, daß es sich Tetrahydrofolsäureester handelt, die in 5-stellung nicht substituiert sind.

Ansprüche 22-28 erfüllen somit die Erfordernisse von Art. 33(2) PCT.

Erfinderische Tätigkeit

Die Anmelderin wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche für Erzeugnisse nur dann zulässig sind, wenn die diese Erzeugnisse, unabhängig von Verfahren ihrer Herstellung, die Voraussetzungen der Patentierbarkeit erfüllen, d.h. daß sie unter anderem neu **und** erfinderisch sind. Ein Erzeugnis wird jedoch nicht schon dadurch erfinderisch, weil es durch ein erfinderisches Verfahren hergestellt ist.

Somit wird Dokument D4, welches auf Seite 2 und 3 Folsäure und Tetrahydrofolsäure beschreibt, als nächstliegender Stand der Technik angesehen. Da sich die Anmelderin nicht zu der lösenden Aufgabe geäußert hat, wird ausgehend von D4 die Bereitstellung von Folsäure- bzw. Tetrahydrofolsäurederivaten als die zu lösende Aufgabe betrachtet.

Die anmeldungsgemäße Lösung dieser Aufgabe besteht in der Bereitstellung entsprechender Folsäure- bzw. Tetrahydrofolsäure-**Ester**. Bei diesem Merkmal handelt es sich jedoch um eine naheliegende Möglichkeit in der allgemeinen organischen Chemie, aus denen der Fachmann ohne erfinderisches Zutun den Umständen entsprechend auswählen würde, um die gestellte Aufgabe (Bereitstellung von Säurederivaten) zu lösen. Zudem werden in D8 auf Seite 5, Zeile 5-6 bereits entsprechende Tetrahydrofolsäurederivate (Ester und Salze) genannt.

Ansprüche 20-28 erfüllen somit die Erfordernisse von Art. 33(3) PCT nicht.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Entgegen den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT sind in der Beschreibung der in den Dokumenten D1-D3 sowie D5-D6 und D8 offenbarte einschlägige Stand der Technik sowie diese Dokumente nicht angegeben.

5. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Aus der Beschreibung auf Seite 10, Zeile 6-8. geht hervor, daß die Verwendung von **d-8-Metallkomplexen** als lösliche Hydrierkatalysatoren für die Definition der Erfindung wesentlich ist. Da der unabhängige Anspruch 1 dieses Merkmal nicht enthält (Anspruch 1 beschränkt sich auf "lösliche Metallkomplexe"), entspricht er nicht dem Erfordernis des Artikels 6 PCT in Verbindung mit Regel 6.3 b) PCT, daß jeder unabhängige Anspruch alle technischen Merkmale enthalten muß, die für die Definition der Erfindung wesentlich sind.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESSENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 210/PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/06646	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 12/07/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14/07/1999
Anmelder EPROVA AG		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. — —



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/06646

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D475/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 773 221 A (EPROVA AG) 14 May 1997 (1997-05-14) claims	1-28
A	EP 0 682 026 A (EPROVA AG) 15 November 1995 (1995-11-15) claims	1-28
A	EP 0 600 460 A (SAPEC FINE CHEMICALS) 8 June 1994 (1994-06-08) claims	1-28
A	EP 0 551 642 A (BASF AG) 21 July 1993 (1993-07-21) claims	1-28
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 December 2000

Date of mailing of the international search report

19/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent Application No
PCT/EP 00/06646

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 548 895 A (SAPEC FINE CHEMICALS) 30 June 1993 (1993-06-30) claims ---	1-28
A	EP 0 537 842 A (APPLIED PHARMA RES) 21 April 1993 (1993-04-21) claims -----	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/06646

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0773221	A	14-05-1997	CH 689831 A AT 191482 T AU 707443 B AU 7053396 A CA 2187409 A DE 59604878 D DK 773221 T ES 2145360 T GR 3033727 T HU 9603072 A JP 9169759 A NO 964699 A PT 773221 T US 5817659 A	15-12-1999 15-04-2000 08-07-1999 15-05-1997 08-05-1997 11-05-2000 10-07-2000 01-07-2000 31-10-2000 28-08-1997 30-06-1997 09-05-1997 29-09-2000 06-10-1998
EP 0682026	A	15-11-1995	CH 686369 A AT 188699 T AU 704363 B AU 1793195 A CA 2148671 A CN 1122337 A DE 59507591 D DK 682026 T ES 2144066 T FI 952198 A GR 3032984 T HU 71612 A JP 8041062 A NO 951796 A PT 682026 T ZA 9503673 A	15-03-1996 15-01-2000 22-04-1999 16-11-1995 10-11-1995 15-05-1996 17-02-2000 17-04-2000 01-06-2000 10-11-1995 31-07-2000 29-01-1996 13-02-1996 10-11-1995 31-05-2000 12-01-1996
EP 0600460	A	08-06-1994	CH 686672 A DE 59309380 D ES 2129486 T JP 2588363 B JP 6211857 A US 5489684 A	31-05-1996 25-03-1999 16-06-1999 05-03-1997 02-08-1994 06-02-1996
EP 0551642	A	21-07-1993	DE 4200933 A CA 2086911 A JP 2089383 C JP 6009635 A JP 8002902 B MX 9300176 A	22-07-1993 17-07-1993 02-09-1996 18-01-1994 17-01-1996 01-07-1993
EP 0548895	A	30-06-1993	CH 683690 A JP 5255335 A US 5446156 A	29-04-1994 05-10-1993 29-08-1995
EP 0537842	A	21-04-1993	CH 683261 A CA 2080178 A US 5350850 A	15-02-1994 11-04-1993 27-09-1994

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC P 00/06646

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D475/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 773 221 A (EPROVA AG) 14. Mai 1997 (1997-05-14) Ansprüche	1-28
A	EP 0 682 026 A (EPROVA AG) 15. November 1995 (1995-11-15) Ansprüche	1-28
A	EP 0 600 460 A (SAPEC FINE CHEMICALS) 8. Juni 1994 (1994-06-08) Ansprüche	1-28
A	EP 0 551 642 A (BASF AG) 21. Juli 1993 (1993-07-21) Ansprüche	1-28
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Dezember 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/06646

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 548 895 A (SAPEC FINE CHEMICALS) 30. Juni 1993 (1993-06-30) Ansprüche ----	1-28
A	EP 0 537 842 A (APPLIED PHARMA RES) 21. April 1993 (1993-04-21) Ansprüche -----	1-28

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur Patentfamilie gehören

Internationale Kennzeichen

PCT/EP 00/06646

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0773221 A	14-05-1997	CH 689831 A	15-12-1999
		AT 191482 T	15-04-2000
		AU 707443 B	08-07-1999
		AU 7053396 A	15-05-1997
		CA 2187409 A	08-05-1997
		DE 59604878 D	11-05-2000
		DK 773221 T	10-07-2000
		ES 2145360 T	01-07-2000
		GR 3033727 T	31-10-2000
		HU 9603072 A	28-08-1997
		JP 9169759 A	30-06-1997
		NO 964699 A	09-05-1997
		PT 773221 T	29-09-2000
		US 5817659 A	06-10-1998
EP 0682026 A	15-11-1995	CH 686369 A	15-03-1996
		AT 188699 T	15-01-2000
		AU 704363 B	22-04-1999
		AU 1793195 A	16-11-1995
		CA 2148671 A	10-11-1995
		CN 1122337 A	15-05-1996
		DE 59507591 D	17-02-2000
		DK 682026 T	17-04-2000
		ES 2144066 T	01-06-2000
		FI 952198 A	10-11-1995
		GR 3032984 T	31-07-2000
		HU 71612 A	29-01-1996
		JP 8041062 A	13-02-1996
		NO 951796 A	10-11-1995
EP 0600460 A	08-06-1994	PT 682026 T	31-05-2000
		ZA 9503673 A	12-01-1996
		CH 686672 A	31-05-1996
		DE 59309380 D	25-03-1999
		ES 2129486 T	16-06-1999
		JP 2588363 B	05-03-1997
EP 0551642 A	21-07-1993	JP 6211857 A	02-08-1994
		US 5489684 A	06-02-1996
		DE 4200933 A	22-07-1993
		CA 2086911 A	17-07-1993
		JP 2089383 C	02-09-1996
		JP 6009635 A	18-01-1994
EP 0548895 A	30-06-1993	JP 8002902 B	17-01-1996
		MX 9300176 A	01-07-1993
		CH 683690 A	29-04-1994
EP 0537842 A	21-04-1993	JP 5255335 A	05-10-1993
		US 5446156 A	29-08-1995
EP 0537842 A	21-04-1993	CA 2080178 A	11-04-1993
		US 5350850 A	27-09-1994

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Januar 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/04120 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 475/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06646

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Juli 2000 (12.07.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
1301/99 14. Juli 1999 (14.07.1999) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): EPROVA AG [CH/CH]; Im Latemenacker 5, CH-8200 Schaffhausen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Hans Rudolf [CH/CH]; Beckenwäldli 18, CH-8200 Schaffhausen (CH). MOSER, Rudolf [CH/CH]; Lahnhalde 11, CH-8200 Schaffhausen (CH). GROEHN, Viola [DE/CH]; Hardstrasse 10, CH-8212 Neuhausen am Rheinfall (CH). PUGIN, Benoît [CH/CH]; Wasserhausweg 16, CH-4142 Münchenstein (CH).

(74) Gemeinsamer Vertreter: EPROVA AG; A. Furger, Im Latemenacker 5, CH-8200 Schaffhausen (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING BY STEREOSPECIFIC HYDRATION TETRAHYDROPTERINS AND OPTICALLY PURE DERIVATIVES, IN PARTICULAR TETRAHYDROFOLIC ACID AND ITS OPTICALLY PURE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON OPTISCH REINEN TETRAHYDROPTERINEN UND DERIVATEN, IM SPEZIELLEN OPTISCH REINER TETRAHYDROFOLSÄURE UND IHREN DERIVATEN, DURCH STEREOSPEZIFISCHE HYDRIERUNG

(57) Abstract: The invention concerns a method for making tetrahydropterin and tetrahydropterin derivatives by hydration of pterin and pterin derivatives with hydrogen in the presence of a hydration catalyst. Said method consists in performing the hydration in a polar reactive medium and in using soluble metal complexes as hydrating catalysts in the reactive medium. Said method is particularly suited for hydration, in particular asymmetric hydration of folic acid, folic acid salts, folic acid esters, folic acid ester salts or their dihydric forms, provided that folic acid, its carbonic acid salts or its dihydric forms are used in the presence of an aqueous reactive medium, and folic acid esters, folic acid ester salts or its dihydric forms are used in the presence of an alcoholic reactive medium. Said method enables to obtain easily achiral and chiral pterin derivatives.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von Tetrahydropterin und Tetrahydropterinderivaten durch Hydrierung von Pterin und Pterinderivaten mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, bei dem man die Hydrierung in einem polaren Reaktionsmedium durchführt und in dem Reaktionsmedium lösliche Metallkomplexe als Hydrierkatalysatoren verwendet. Das Verfahren eignet sich zur Hydrierung, besonders asymmetrischen Hydrierung von Folsäure, Folsäuresalzen, Folsäureestern, Folsäureestersalzen oder deren Dihydroformen, mit der Massgabe, dass bei Verwendung von Folsäure, deren Carbonsäuresalzen oder deren Dihydroformen ein wässriges, sowie bei Verwendung von Folsäureestern, Folsäureestersalzen oder deren Dihydroformen ein alkoholisches Reaktionsmedium vorliegt. Das Verfahren erschliesst einen einfachen Zugang zu achiralen und chiralen Pterinderivaten.

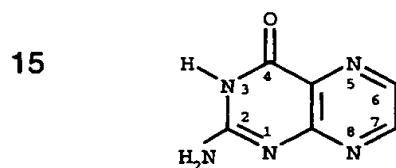
WO 01/04120 A1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Verfahren zur Herstellung von optisch reinen Tetrahydropterinen und Derivaten, im Speziellen optisch reiner Tetrahydrofolsäure und ihren Derivaten, durch stereospezifische Hydrierung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Tetrahydropterin und Derivaten, besonders Tetrahydrofolsäure, Tetrahydrofolsäuresalzen, -estern und -estersalzen, durch Hydrierung von Pterin oder Pterinderivaten, besonders von Folsäure oder Folsäuresalzen, oder von Folsäureestern oder Folsäureestersalzen, in einem polaren Reaktionsmedium mit gelösten Metallkomplexen als Hydrierkatalysatoren. Die Erfindung betrifft ferner Additionssalze
10 von Folsäureestern und Tetrahydrofolsäureestern.

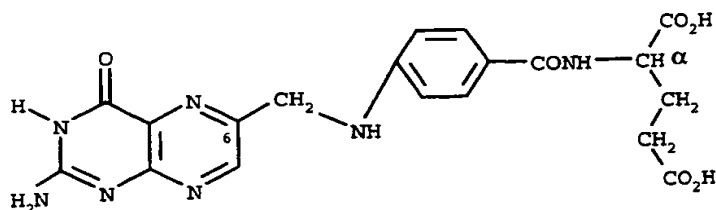
Pterin entspricht der Formel



und es ist bekannt, dass Derivate dieser bi-heterocyclischen Verbindung in der
20 Natur vorkommen und natürliche wie synthetische Derivate eine physiologische Wirksamkeit besitzen, wobei die Wirkung oft durch 5,6,7,8-Tetrahydropterine entfaltet wird. Es ist daher von Interesse, einen Zugang zu Tetrahydropterin und -derivaten als Zwischenprodukte oder physiologisch wirksame Verbindungen zu erschliessen. Ein bekanntes physiologisch wirksames Tetrahydropterinderivat ist
25 Tetrahydrofolsäure, die unter anderem als Wachstumsfaktor der Leukozyten die Blutbildung beeinflusst. Die Tetrahydrofolsäure leitet sich von der Folsäure ab.

Folsäure entspricht der Formel I,

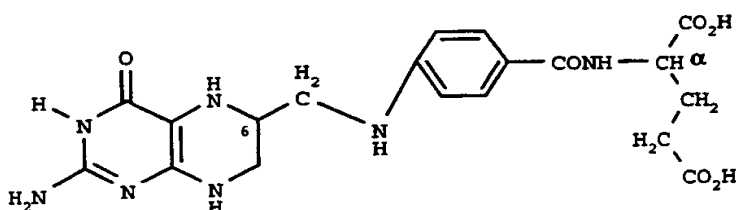
30



(I),

wobei das asymmetrische α -C-Atom im Glutaminsäurerest in der S-Konfiguration (α S) oder in der R-Konfiguration (α R) vorliegen kann. Die Enantiomeren der Folsäure werden nachfolgend als (α S)-Folsäure und (α R)-Folsäure bezeichnet. Das Gleiche gilt für die Folsäureester und ihre Derivate. Sie werden als (α S)-Folsäureester und (α R)-Folsäureester bezeichnet. Die natürlich vorkommende Folsäure entspricht der (α S)-Folsäure.

Tetrahydrofolsäure entspricht der Formel II,



(II),

wobei das asymmetrische α -C-Atom im Glutaminsäurerest in der S-Konfiguration (α S) oder in der R-Konfiguration (α R) vorliegen kann und das asymmetrische C-Atom 6 im Tetrahydropterinrest in der R- (6R)- oder S-Konfiguration (6S) vorliegen kann. Die Diastereomeren der Tetrahydrofolsäure werden nachfolgend als (6S, α S)-, (6S, α R)-, (6R, α S)- und (6R, α R)-Tetrahydrofolsäure bezeichnet. Das Gleiche gilt für die Tetrahydrofolsäureester und ihre Derivate. Sie werden als (6S, α S)-, (6S, α R)-, (6R, α S)- und (6R, α R)-Tetrahydrofolsäureester bezeichnet. Die natürlich vorkommende Tetrahydrofolsäure entspricht der (6S, α S)-Tetrahydrofolsäure.

Im Folgenden beinhaltet die Bezeichnung Folsäure, Folsäureester und Folsäureestersalze, falls nicht anderweitig bezeichnet, immer die beiden Enantiomeren (α S) und (α R) und die Bezeichnung Tetrahydrofolsäure, Tetrahydrofolsäureester

und Tetrahydrofolsäureestersalze alle möglichen Diastereomeren. Die Bezeichnung Folsäureestersalze und Tetrahydrofolsäureestersalze umfasst im Rahmen der Erfindung Additionssalze von Folsäureestern und Tetrahydrofolsäureestern mit Säuren.

5 Tetrahydrofolsäure hat in Form von 5-Formyl- oder 5-Methylderivaten und ihren physiologisch verträglichen Salzen eine breite therapeutische Anwendung gefunden. Es ist seit langem bekannt, dass sich die biologische Aktivität der natürlich vorkommenden und der in der Natur nicht vorkommenden Diastereomeren der reduzierten Folate, zum Beispiel des natürlichen (6S, α S)-Diastereomeren der
10 Tetrahydrofolsäure und des unnatürlichen (6R, α S)-Diastereomeren der Tetrahydrofolsäure, stark unterscheidet. Es ist daher zweckmässig, therapeutische Präparate bereitzustellen, in dem nur die aktivste Form enthalten oder diese zumindest hoch angereichert ist.

15 Tetrahydrofolsäure wird industriell im Allgemeinen durch heterogene Hydrierung der beiden Imingruppen im Pterinsystem von (α S)-Folsäure hergestellt, wobei man üblicherweise ein äquimolares Gemisch aus zwei Diastereomeren erhält, das heisst aus (6S, α S)-Tetrahydrofolsäure und (6R, α S)-Tetrahydrofolsäure. Das äquimolare Gemisch kann für pharmazeutische Zubereitungen verwendet werden. Man kann aber auch zuvor das gewünschte Diastereomere der Tetrahydrofolsäure durch fraktionierte Kristallisation anreichern oder in reiner Form gewinnen, wofür verschiedene Verfahren bekannt sind, siehe zum Beispiel
20 EP-0 495 204. Dieses Verfahren kann aus oekonomischer Sicht insofern nicht überzeugen, als dann von vornherein das unerwünschte Diastereomere anderweitig verwendet werden muss.

25 Um diesen Substanzverlust zu erniedrigen oder gar zu vermeiden, sind auch schon diastereoselektive (asymmetrische) Hydrierungen der Folsäure vorgeschlagen worden. So wird in der EP-0 551 642 beschrieben, auf einem Träger immobilisierte Rh(I)-Komplexe mit optisch aktiven Diphosphinen zur Hydrierung von Folsäure in wässriger Pufferlösung zu verwenden. Die optischen Ausbeuten erreichen bis zu etwa 50% de, wobei aber berücksichtigt werden muss, dass
30 diese Werte durch die Derivatisierung vor Bestimmung der optischen Ausbeute

verfälscht sein können und nicht den effektiven Werten nach der Hydrierung entsprechen müssen. So werden selbst vom Erfinder die in EP-0 551 642 angegebenen Werte in Zweifel gezogen (siehe dazu H. Brunner et al. in Chem. Ber./Receuil, 1997, No. 130, Seiten 55-61, im Speziellen Seite 56, rechte Spalte, 1. Abschnitt). Nachteilig bei dieser heterogenen Hydrierung ist die auf den Einfluss des Trägermaterials zurückzuführende starke Schwankung der Diastereoselektivität, was die Reproduzierbarkeit erheblich beeinflusst. Ferner müssen niedrige Verhältnisse von Substrat zu Katalysator (hohe Katalysatormengen) angesetzt werden, weil bei einem Substrat/Katalysator-Verhältnis von > 40 sowohl die chemische Ausbeute als auch die optische Ausbeute drastisch absinken. Die Abtrennung, Reinigung und der Wiedereinsatz des Katalysators führt ebenfalls zu einer Verschlechterung von chemischer und optischer Ausbeute. Ein besonderer Nachteil ist die geringe Katalysatoraktivität, so dass trotz hoher Katalysatorkonzentrationen relativ lange Reaktionszeiten benötigt werden. Das Verfahren ist daher nicht für den industriellen Massstab geeignet.

Aus den EP-0 256 982, EP-0 564 406 und EP-0 646 590 ist es bekannt, dass man Iridiummetallkomplexe mit chiralen Diphosphinliganden für die stereoselektive Hydrierung von prochiralen Iminen verwenden kann. Die Hydrierung von Imingruppen, die Teil eines aromatischen Ringsystems sind, ist jedoch nicht offenbart.

P. H. Boyle et al. beschreiben in Tetrahedron Vol. 44, No. 16 (1988) 5179-5188, dass bei der Hydrierung von Folsäuresilylestern mit einem asymmetrischen Rhodium/Diphosphin-komplex in benzolischer Lösung selbst in Gegenwart von Wasser keinerlei Wasserstoffaufnahme erfolgt und das Substrat unverändert zurückgewonnen wird.

Hydrierungen von Pterin und Pterinderivaten, wie zum Beispiel Folsäure, mit Wasserstoff in einem Reaktionsmedium und darin gelösten Hydrierkatalysatoren in Form von Metallkomplexen sind noch nicht bekannt, obwohl ein technischer Bedarf für ein solches Verfahren besteht.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass man die Imingruppen im aromatischen Pterinsystem, insbesondere der Folsäure und der Folsäureester, in

Gegenwart gelöster Metallkomplexe als Hydrierkatalysatoren mit Wasserstoff hydrieren kann, wenn man polare Reaktionsmedien verwendet, zum Beispiel ein wässriges oder ein alkoholisches Reaktionsmedium. Das Verfahren zeichnet sich durch überraschend kurze Reaktionszeiten bei erhöhten Umsätzen aus, was auf die hohe Katalysatoraktivität und -produktivität hinweist, die selbst bei erhöhten Verhältnissen von Substrat zu Katalysator beobachtet werden. Das Verfahren ist wirtschaftlich und reproduzierbar und eignet sich auch für einen industriellen Massstab.

Es wurde ferner überraschend gefunden, dass man unter diesen Reaktionsbedingungen selbst asymmetrische Hydrierungen durchführen kann und sogar hohe optische Ausbeuten erzielt werden, die über 50% ee oder de liegen können, wenn man als Hydrierkatalysatoren Metallkomplexe mit chiralen Liganden verwendet. Mit Hilfe einer asymmetrischen Hydrierung kann man zum Beispiel aus (α S)-Folsäure oder (α S)-Folsäureestern beziehungsweise (α S)-Folsäureestersalzen je nach optischer Induktion des Liganden Gemische von Diastereomeren erhalten, in denen das (6R, α S)- beziehungsweise (6S, α S)-Diastereomere überwiegt. Geht man von (α R)-Folsäure oder (α R)-Folsäureestern beziehungsweise (α R)-Folsäureestersalzen aus, so erhält man Gemische, in denen das (6R, α R)- beziehungsweise (6S, α R)-Diastereomere überwiegt.

Ein erster Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Tetrahydropterin und Tetrahydropterinderivaten durch Hydrierung von Pterin und Pterinderivaten mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Hydrierung in einem polaren Reaktionsmedium durchführt und in dem Reaktionsmedium lösliche Metallkomplexe als Hydrierkatalysatoren verwendet.

Die Hydrierung kann über Dihydropterinzwischenstufen verlaufen. Im Rahmen der Erfindung wird auch die Verwendung solcher Zwischenstufen, beziehungsweise Dihydropterinen und Dihydropterinderivaten als Ausgangsverbindungen zur Hydrierung umfasst. Bei diesen Ausgangsverbindungen kann es sich um sämtliche Tautomeren handeln, zum Beispiel um 5,6-, 7,8- und 5,8-Dihydropterine und

Dihydropterinderivate, und auch um Enamine (6-Aminoethenyl-tetrahydropterine und -derivate).

Polares Reaktionsmedium bedeutet im Rahmen der Erfindung bevorzugt ein wässriges oder alkoholisches Reaktionsmedium.

5

Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Tetrahydrofolsäure, Tetrahydrofolsäuresalzen, Tetrahydrofolsäureestern oder Tetrahydrofolsäureestersalzen durch Hydrierung von Folsäure, Folsäuresalzen, Folsäureestern oder Folsäureestersalzen mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Hydrierung bei erhöhtem Druck in Gegenwart von im Reaktionsmedium gelösten Metallkomplexen als Hydrierkatalysatoren durchführt, mit der Massgabe, dass bei Verwendung von Folsäure und deren Carbonsäuresalzen ein wässriges, sowie bei Verwendung von Folsäureestern und Folsäureestersalzen ein alkoholisches Reaktionsmedium vorliegt.

10

15

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von chiralen Tetrahydropterinderivaten durch asymmetrische Hydrierung von prochiralen Pterinderivaten mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Hydrierung in einem polaren Reaktionsmedium durchführt und in dem Reaktionsmedium lösliche Metallkomplexe als Hydrierkatalysatoren verwendet, wobei die Metallkomplexe chirale Liganden enthalten. Prochirale Pterinderivate für die asymmetrische Hydrierung sind hauptsächlich in 6-, 7-, oder in 6- und 7-Stellung substituierte Pterine.

20

25

Ein anderer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von chiraler Tetrahydrofolsäure, chiralen Tetrahydrofolsäuresalzen, Tetrahydrofolsäureestern oder Tetrahydrofolsäureestersalzen durch asymmetrische Hydrierung von Folsäure, Folsäuresalzen, Folsäureestern oder Folsäureestersalzen mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Hydrierung bei erhöhtem Druck in Gegenwart von im Reaktionsmedium gelösten Metallkomplexen als Hydrierkatalysatoren

30

durchführt, wobei die Metallkomplexe chirale Liganden enthalten, mit der Massgabe, dass bei Verwendung von Folsäure und deren Carbonsäuresalzen ein wässriges, sowie bei Verwendung von Folsäureestern und Folsäureestersalzen ein alkoholisches Reaktionsmedium vorliegt.

5

Wenn man (α S)- oder (α R)-Folsäure oder deren Carbonsäuresalze, Folsäureester oder Folsäureestersalze als Ausgangsprodukt für die Hydrierung einsetzt, enthalten die Reaktionsprodukte je nach optischer Induktion durch den Liganden im Metallkomplex einen Überschuss der (6S, α S)- oder (6R, α S), bzw. (6S, α R)- oder (6R, α R)- Diastereomeren. Wenn man ein äquimolares Gemisch der (α S)- und

10

(α R)-Folsäure oder deren Carbonsäuresalze, Folsäureester und Folsäureestersalze einsetzt, enthalten die Reaktionsprodukte je nach optischer Induktion durch den Liganden im Metallkomplex entweder einen Überschuss der (6R, α S), (6R, α R)- oder der (6S, α S), (6S, α R)-Diastereomeren.

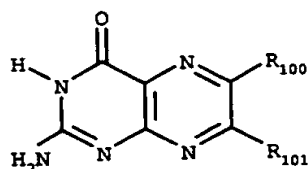
15

Optischer Überschuss bei der asymmetrischen Hydrierung bedeutet im Rahmen der Erfindung, dass im Gemisch der Diastereomeren ein Diastereomer oder ein Diastereomerenpaar überwiegt. Bevorzugt beträgt das Verhältnis des einen zu dem anderen Diastereomeren oder Diastereomerenpaar mindestens 55:45, besonders bevorzugt mindestens 60:40, und insbesondere bevorzugt mindestens 75:25.

20

Pterin und prochirale Pterine sind bekannt oder nach bekannten oder analogen Verfahren herstellbar. Prochirale Pterine sind entweder in der 6- oder der 7-, oder in der 6- und 7-Stellung substituiert. Prochirale Pterine können der Formel A entsprechen,

25



(A),

30

worin R_{101} H ist oder unabhängig die Bedeutung von R_{100} hat, und R_{100} einen über ein C-, O- oder N-Atom gebundenen organischen Rest mit 1 bis 50 C-Atomen

darstellt, der nicht unterbrochen oder der durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus -O-, -NH-, -N(C₁-C₄Alkyl)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -C(O)N(C₁-C₄Alkyl)-, -N(C₁-C₄Alkyl)C(O)-, -N(C₁-C₄Alkyl)C(O)O-, -OC(O)N(C₁-C₄Alkyl)-, -N(C₁-C₄Alkyl)C(O)N(C₁-C₄Alkyl)- unterbrochen ist, und der unsubstituiert oder mit F, Cl, Br, -CN, -OCN, -NCO, -OH, -NH₂, -NHC₁-C₄-Alkyl, -N(C₁-C₄Alkyl)₂, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, -C(O)OH, -C(O)OM₁₀₀, -C(O)OC₁-C₄-Alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₄-Alkyl, -C(O)N(C₁-C₄Alkyl)₂, R₁₀₂-C(O)O-, R₁₀₂-OC(O)O-, R₁₀₂-C(O)NH-, R₁₀₂-C(O)N(C₁-C₄Alkyl)-, R₁₀₂-NHC(O)NH-, R₁₀₃C(O)- oder -CH(O) substituiert ist,

M₁₀₀ für Li, K, Na, NH₄⁺, oder Ammonium mit 1 bis 16 C-Atomen steht,

R₁₀₂ für C₁-C₈-Alkyl, C₅- oder C₆-Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl steht, und

R₁₀₃ C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet.

R₁₀₀ enthält als organischen Rest bevorzugt 1 bis 30 C-Atome, besonders bevorzugt 1 bis 20 C-Atome, und insbesondere bevorzugt 1 bis 12 C-Atome, und gegebenenfalls wenigstens 1 Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe O, N und P. Beispiele für organische Reste sind Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Phenyl, Naphthyl, Phenylalkyl und Naphthylalkyl, sowie entsprechende Heteroreste mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe O und N.

Die C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet bevorzugt Methyl oder Ethyl. R₁₀₁ steht bevorzugt für H. M₁₀₀ als Ammonium mit 1 bis 16 C-Atomen kann zum Beispiel H₃N(C₁-C₄-Alkyl)⁺, H₂N(C₁-C₄-Alkyl)₂⁺, HN(C₁-C₄-Alkyl)₃⁺ oder N(C₁-C₄-Alkyl)₄⁺ sein; wobei Alkyl bevorzugt Methyl, Ethyl oder n-Butyl ist. R₁₀₂ enthält als Alkyl bevorzugt 1 bis 4 C-Atome und kann zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl und Butyl sein. R₁₀₃ bedeutet bevorzugt Methyl, Ethyl oder Phenyl.

Eine bevorzugte Untergruppe von Verbindungen der Formel A sind solche, worin R₁₀₁ für H steht und R₁₀₀ -CH₃, Phenyl, -CH=O, gegebenenfalls mit Acetyl, Trifluoracetyl oder =O substituiertes C₂-C₆-Mono- oder Polyhydroxyalkyl, -C(O)-C₁-C₄-Alkyl, -C(O)OH, C(O)OC₁-C₄-Alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₄-Alkyl,

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})_2$, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{0,1}\text{-OH}$, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{0,1}\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{0,1}\text{-NHC}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, oder $-\text{CH}(\text{R}_{104})\text{-(R}_{105})\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{-C}(\text{O})\text{-R}_{106}$ bedeutet,

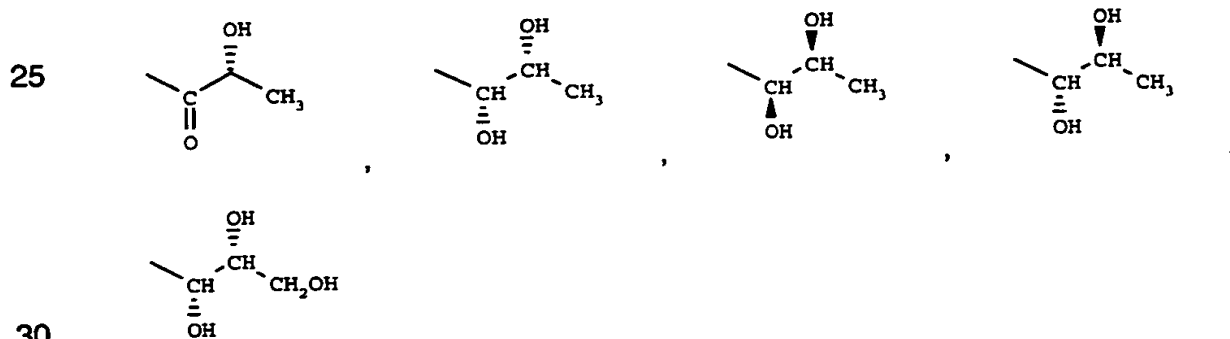
R_{104} H, Methyl oder Ethyl darstellt,

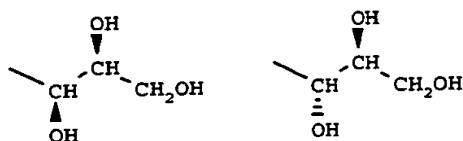
R_{105} eine direkte Bindung, $-\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{O-}$, $-\text{NH-}$, $-\text{NCH}_3\text{-}$, $-\text{N[HC(O)]-}$, $-\text{N[CH}_3\text{C(O)]-}$, $-\text{N[CF}_3\text{C(O)]-}$, $-\text{NHC(O)-}$, oder $-\text{OC(O)-}$ bedeutet, und

R_{106} für $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N(CH}_3)_2$, oder $-\text{NHR}_{107}$ steht, worin R_{107} ein über ein α -Kohlenstoffatom gebundener Rest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure oder eines Peptids aus natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren mit 2 bis 12 Aminosäureeinheiten ist.

- 10 Das Mono- oder Polyhydroxyalkyl enthält bevorzugt 2 bis 4 C-Atome und bevorzugt 1 bis 4 an verschiedene C-Atome gebundene OH-Gruppen.

Einige Beispiele für R_{100} in Formel A sind $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{-OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NH-p-C}_6\text{H}_4\text{-C}(\text{O})\text{OH}$ (bei R_{101} gleich H = Pterinsäure), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-p-C}_6\text{H}_4\text{-C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-p-C}_6\text{H}_4\text{-C}(\text{O})\text{-NH-CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{OH}$ (bei R_{101} gleich H = Homofolsäure), $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_3$, Biopterine bei R_{101} gleich H und R_{100} gleich $-\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_3$, und Neopterine bei R_{101} gleich H und R_{100} gleich $-\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CHO})\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{-C}(\text{O})\text{-NH-CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{OH}$ (bei R_{101} gleich H = 10-Formylfolsäure), sowie $-\text{CH}_2\text{-NH-p-C}_6\text{H}_4\text{-C}(\text{O})\text{-NH-CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{OH}$ (bei R_{101} gleich H = Folsäure). Die chiralen C-Atome der Biopterine und Neopterine können als Racemate oder optische Isomere vorliegen, zum Beispiel





5 Metallkomplexe als lösliche Hydrierkatalysatoren enthalten im wesentlichen d-8 Metalle; besonders bevorzugt d-8 Metalle ausgewählt aus der Gruppe Rhodium (Rh), Iridium (Ir) und Ruthenium (Ru).

10 Liganden für Metalle als lösliche Hydrierkatalysatoren enthalten häufig tertiäre Amin- und/oder Phosphingruppen als komplexbildende Gruppen, wobei die Liganden mit dem Metallatom einen 5- bis 10-, und bevorzugt 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden. Bevorzugt sind Liganden, die eine tertiäre Amingruppe und eine tertiäre Phosphingruppe oder zwei tertiäre Phosphingruppen enthalten.

15 Besonders bevorzugt sind organische achirale oder chirale ditertiäre Diphosphinliganden. Chirale ditertiäre Diphosphinliganden bedeutet im Rahmen der Erfindung, dass das Diphosphin wenigstens ein chirales Element aufweist und wenigstens zwei optische Isomere umfasst. Die optische Isomerie kann zum Beispiel durch stereogene Zentren (asymmetrische C-Atome), Atropisomerie oder planare Chiralität bedingt sein. Stereogene Zentren können in den Phosphinsubstituenten
20 und/oder im Gerüst und/oder Seitengruppen des Gerüsts des Diphosphins vorhanden sein. Durch die Auswahl der Enantiomeren oder Diastereomeren von Liganden kann die optische Induktion gesteuert bzw. umgekehrt werden. Wenn diese nicht vorhergesagt werden kann, kann die optische Induktion durch einen einfachen Testversuch ermittelt werden. Die Hydrierung von Folsäureestersalzen mit dem Katalysator Rh/(R)-BINAP führt zum Beispiel zu einer Anreicherung des (6S,αS)-Diastereomeren des Tetrahydrofolsäuredimethylestersalzes. Wird die
25 gleiche Hydrierung mit dem Katalysator Rh/(S)-BINAP durchgeführt, so erhält man eine gleich hohe Anreicherung des (6R,αS)-Diastereomeren des Tetrahydrofolsäuredimethylestersalzes.

30 Folsäure kann als reine (αS)- oder (αR)-Folsäure oder in jedem beliebigen Mischungsverhältnis beider Enantiomeren eingesetzt werden. Entsprechende

Folsäureester sind durch übliche Veresterungsverfahren erhältlich. Die Folsäureester können die gleichen Kohlenwasserstoffreste oder Heterokohlenwasserstoffreste in der Estergruppe enthalten, wie es nachfolgend für die Verbindungen der Formel III beschrieben ist, einschliesslich der Bevorzugungen. Bevorzugt sind (α S)-Folsäure und (α S)-Folsäureester.

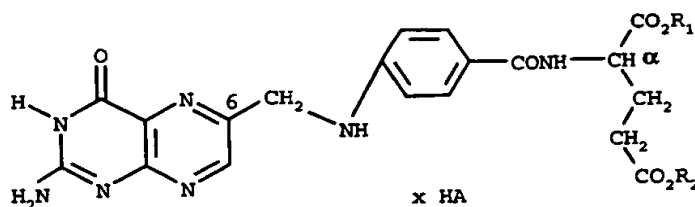
5

Die Folsäure kann auch in Form ihrer Carbonsäuresalze vorliegen. Geeignet sind zum Beispiel Alkalimetall- und Erdalkalimetall- sowie Ammoniumsalze. Unter den Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalzen sind die Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumsalze bevorzugt. Unter den Ammoniumsalzen sind NH_4^+ und die Kationen von primären, sekundären und tertiären Aminen sowie quarternäres Ammonium geeignet. Die Amine können zum Beispiel 1 bis 30 C-Atome, bevorzugt 1 bis 24 C-Atome, und das quarternäre Ammonium kann zum Beispiel 4 bis 40, und bevorzugt 4 bis 32 C-Atome aufweisen. Einige Beispiele für Ammonium sind Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, n-Butyl-, n-Hexyl-, n-Octyl-, Phenyl-, Benzyl-, Dimethyl-, Diethyl-, Di-n-propyl-, Di-n-butyl-, Di-n-hexyl-, Di-n-octyl-, Methyl-ethyl-, Methyl-n-butyl-, Methyl-n-octyl-, Tetra- oder Pentamethylen-, Trimethyl-, Triethyl-, Tri-n-butyl-, Trin-octyl-, Tetramethyl-, Tetra-n-butyl-, Tetra-n-octyl- und Trimethyl-n-octyl-ammonium. Die Amingruppen der Folsäuresalze können zusätzlich auch mit ein- bis dreibasischen anorganischen oder organischen Säuren ein Salz bilden, und die Gruppe x HA enthalten, wobei x und HA die nachfolgend für Folsäureestersalze der Formel III angegebenen Bedeutungen hat, einschliesslich der Bevorzugungen.

20

Die Folsäureestersalze in Form ihrer Enantiomeren oder deren Mischungen können der Formel III entsprechen,

25



(III),

30

worin R_1 oder R_2 H sind, und eines von R_1 oder R_2 , oder beide R_1 und R_2 unabhängig voneinander einen monovalenten Kohlenwasserstoffrest oder einen über ein C-Atom gebundenen Heterokohlenwasserstoffrest mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S- und -N- darstellen,

5 HA für eine ein- bis dreibasische anorganische oder organische Säure steht und x eine ganze Zahl von 1 bis 6 oder gebrochene Zahl zwischen 0 und 6 bedeutet.

10 R_1 und R_2 können unabhängig voneinander gewählt werden, bevorzugt sind sie aber identisch. Bevorzugt stellen R_1 und R_2 einen Kohlenwasserstoffrest dar. Bei R_1 und R_2 als Kohlenwasserstoffrest kann es sich um aliphatische Reste mit 1 bis 20, bevorzugt 1 bis 12, besonders bevorzugt 1 bis 8, und insbesondere bevorzugt 1 bis 4 C-Atome; um cycloaliphatische oder cycloaliphatisch-aliphatische Reste mit 3 bis 8 Ringkohlenstoffatomen und 1 bis 6 C-Atomen im aliphatischen Rest, um aromatische Kohlenwasserstoffreste mit 6 bis 14 C-Atomen, besonders bevorzugt 6 bis 10 C-Atomen, oder um aromatisch-aliphatische Reste mit 7 bis 15 C-Atomen, besonders bevorzugt 7 bis 10 C-Atomen handeln.

20 Bei dem Heterokohlenwasserstoffrest kann es sich um Heteroalkyl mit 2 bis 16 C-Atomen, bevorzugt 2 bis 10 C-Atomen, und besonders bevorzugt 2 bis 6 C-Atomen; um heterocycloaliphatische Reste mit 3 bis 8, bevorzugt 5 oder 6 Ringgliedern; um heterocycloaliphatisch-aliphatische Reste mit 3 bis 8, bevorzugt 5 oder 6 Ringgliedern, und 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 C-Atomen im aliphatischen Rest; um heteroaromatische Reste mit bevorzugt 4 bis 13 C-Atomen, und besonders bevorzugt 4 bis 9 C-Atomen und wenigstens einem Heteroatom; und um heteroaromatisch-aliphatische Reste mit bevorzugt 4 bis 13 C-Atomen, und besonders bevorzugt 4 bis 9 C-Atomen und wenigstens einem Heteroatom, und 25 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 C-Atomen im aliphatischen Rest handeln; wobei die Heteroreste wenigstens ein Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S- und -N- und bevorzugt -O- und -N- enthalten.

30 Die Kohlenwasserstoffreste können zum Beispiel ausgewählt sein aus der Gruppe lineares und verzweigtes C_1 - C_{20} -Alkyl, C_3 - C_8 - und bevorzugt C_4 - C_7 -Cycloalkyl,

C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-Alkyl und bevorzugt C₄-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl oder C₇-C₁₂-Aralkyl.

5 Die Heterokohlenwasserstoffreste können zum Beispiel ausgewählt sein aus der Gruppe C₂-C₁₆-Heteroalkyl, C₂-C₇- und bevorzugt C₄-C₅-Heterocycloalkyl, C₄-C₇- und bevorzugt C₄-C₅-Heterocycloalkyl-C₁-C₆-Alkyl, C₄-C₉- und bevorzugt C₄-C₅-Heteroaryl, und C₅-C₁₂- und bevorzugt C₅-C₁₀-Heteroaralkyl, wobei die Heteroreste 1 bis 3 und bevorzugt 1 oder 2 Heteroatome aus der Gruppe -O- und -N- enthalten.

10 R₁ und R₂ können lineares oder verzweigtes Alkyl sein, das bevorzugt 1 bis 12, bevorzugter 1 bis 8, und besonders bevorzugt 1 bis 4 C-Atome enthält. Beispiele sind Methyl, Ethyl, und die Isomeren von Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Decyl, Dodecyl, Tetradecyl, Hexadecyl, Octadecyl und Eicosyl. Bevorzugt ist das Alkyl linear und bevorzugt ist das Alkyl Methyl, Ethyl, n-Propyl und n-Butyl.

15 R₁ und R₂ enthalten als Cycloalkyl bevorzugt 4 bis 7 und besonders bevorzugt 5 oder 6 Ringkohlenstoffatome. Beispiele für Cycloalkyl sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl. Besonders bevorzugt ist Cyclohexyl.

20 R₁ und R₂ enthalten als Cycloalkyl-alkyl bevorzugt 4 bis 7 und besonders bevorzugt 5 oder 6 Ringkohlenstoffatome, und bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt 1 oder 2 C-Atome im aliphatischen Rest. Beispiele für Cycloalkyl-alkyl sind Cyclopropylmethyl oder -ethyl, Cyclobutylmethyl oder -propyl, Cyclopentylmethyl oder -ethyl, Cyclohexylmethyl oder -ethyl, Cycloheptylmethyl und Cyclooctylmethyl. Besonders bevorzugt ist Cyclohexylmethyl oder -ethyl.

25

R₁ und R₂ können als Aryl für Naphthyl und bevorzugt Phenyl stehen. R₁ und R₂ sind als Aralkyl bevorzugt Phenylalkyl mit bevorzugt 1 bis 4 C-Atomen im Alkyl. Beispiele sind Benzyl und β-Phenylethyl.

30

R₁ und R₂ können als Heteroalkyl zum Beispiel C₁-C₄-Alkyl-X₁-C₂-C₄-alkyl sein, worin X₁ für O oder NC₁-C₄-Alkyl steht. Beispiele sind Methoxyethyl und Ethoxyethyl.

5 R₁ und R₂ können als Heterocycloalkyl zum Beispiel Pyrrolidinyll, Piperidinyll, Morpholinyl, Tetrahydropyranyl oder Piperazinyl sein.

R₁ und R₂ können als Heterocycloalkyl-alkyl zum Beispiel Pyrrolidinylmethyl oder -ethyl, Piperidinylmethyl oder -ethyl, Morpholinylmethyl oder -ethyl, Tetrahydropyranyl-
10 pyranylmethyl oder -ethyl, oder Piperazinylmethyl oder -ethyl sein.

R₁ und R₂ können als Heteroaryl zum Beispiel Thiophenyl, Furanyl, Pyranyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Chinolinyl, Oxazolyl oder Isooxazolyl sein.

15 R₁ und R₂ können als Heteroaralkyl zum Beispiel Furanylmethyl oder -ethyl, Pyranylmethyl oder -ethyl, Pyrrolylmethyl oder -ethyl, Imidazolylmethyl oder -ethyl, Pyridinylmethyl oder -ethyl, Pyrimidinylmethyl oder -ethyl, Pyrazinylmethyl oder -ethyl, Indolylmethyl oder -ethyl, Chinolinylmethyl oder -ethyl sein.

20 Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel III sind solche, worin R₁ und R₂ unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl, C₅- oder C₆-Cycloalkyl, Phenyl, C₁-C₄-Alkylphenyl, Benzyl oder C₁-C₄-Alkylbenzyl darstellen. Bevorzugt sind R₁ und R₂ gleiche Reste. Ganz besonders bevorzugt stellen R₁ und R₂ C₁-C₄-Alkyl dar, zum Beispiel Methyl oder Ethyl.

25 In Formel III bedeutet x bevorzugt eine ganze Zahl von 1 bis 4 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0,2 und 4, besonders bevorzugt eine ganze Zahl von 1 bis 3 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0,5 und 3, und ganz besonders bevorzugt 1 oder 2 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0,5 und 2.

30 Wenn sich die Säure HA in Formel III von einer anorganischen Säure ableitet, so kann es sich zum Beispiel um HCl, HBr, HI, H₂SO₃, H₂SO₄, H₂CO₃, HNO₃, H₃PO₃, H₃PO₄, HBF₄ oder H₂PF₆ handeln.

HA in Formel III stellt bevorzugt eine organische Säure dar. Die organischen Säuren leiten sich bevorzugt von Carbonsäuren, Sulfonsäuren, und Phosphonsäuren ab, die 1 bis 18, bevorzugt 1 bis 12, und besonders bevorzugt 1 bis 8 C-Atome enthalten.

5

Die organischen Säuren entsprechen bevorzugt der Formel IV,

10



15

worin X_2 für $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ oder $-P(O)OH-$ steht, und R_3 unsubstituiertes oder mit Halogen, besonders Fluor oder Chlor, Hydroxyl, Carboxyl, Nitril, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy oder C_1-C_4 -Halogenalkyl substituiertes, lineares oder verzweigtes C_1-C_{18} - und bevorzugt C_1-C_{12} -Alkyl, C_3-C_8 - und bevorzugt C_4-C_7 -Cycloalkyl, C_3-C_8 - und bevorzugt C_4-C_7 -Cycloalkyl- C_1-C_4 -Alkyl, C_6-C_{10} -Aryl oder C_7-C_{12} -Aralkyl bedeutet.

20

R_3 kann lineares oder verzweigtes Alkyl sein, das bevorzugt und besonders bevorzugt 1 bis 4 C-Atome enthält. Beispiele sind Methyl, Ethyl, und die Isomeren von Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Decyl, Dodecyl, Tetradecyl, Hexadecyl, Octadecyl und Eicosyl. Bevorzugt ist das Alkyl linear und bevorzugt ist das Alkyl Methyl, Ethyl, n-Propyl und n-Butyl.

25

R_3 enthält als Cycloalkyl bevorzugt 4 bis 7 und besonders bevorzugt 5 oder 6 Ringkohlenstoffatome. Beispiele für Cycloalkyl sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl. Besonders bevorzugt ist Cyclohexyl.

30

R_3 enthält als Cycloalkyl-alkyl bevorzugt 4 bis 7 und besonders bevorzugt 5 oder 6 Ringkohlenstoffatome, und bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt 1 oder 2 C-Atome im aliphatischen Rest. Beispiele für Cycloalkyl-alkyl sind Cyclopropylmethyl oder -ethyl, Cyclobutylmethyl oder -propyl, Cyclopentylmethyl oder -ethyl,

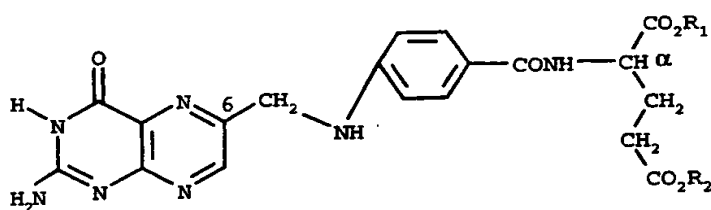
Cyclohexylmethyl oder -ethyl, Cycloheptylmethyl und Cyclooctylmethyl. Besonders bevorzugt ist Cyclohexylmethyl oder -ethyl.

R_3 kann als Aryl für Naphthyl und bevorzugt Phenyl stehen. R_2 ist als Aralkyl bevorzugt Phenylalkyl mit bevorzugt 1 bis 4 C-Atomen im Alkyl. Beispiele sind Benzyl und β -Phenylethyl.

X_2 in Formel IV steht besonders bevorzugt für $-S(O)_2-$.

Einige bevorzugte Beispiele für organische Säuren sind Essig-, Propion-, Butter-, Mono-, Di- und Trichloressig-, Mono-, Di- und Trifluoressig-, Hydroxyessig-, Oxal-, Malon-, Cyclohexanmono- und -dicarbonsäure, Benzoesäure, Phthal- und Terephthalsäure, Trifluormethylbenzoesäure, Phenylelessigsäure, Phenylphosphonsäure, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Methylphenyl-, Trifluormethylphenyl-, Mono-, Di- und Trichlormethyl-, und Mono-, Di- und Trifluormethylsulfonsäure. Besonders bevorzugt sind unsubstituierte und substituierte Phenylsulfonsäuren.

Die (α S)- beziehungsweise (α R)-Enantiomeren der Folsäureester können der Formel IIIa entsprechen,



(IIIa),

worin R_1 und R_2 die für die Verbindungen der Formel III angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen.

Die Folsäure oder deren Carbonsäuresalze, Folsäureester und Folsäureester-salze und deren Enantiomere können teilweise oder vollständig im Reaktionsmedium gelöst sein. Bei teilweiser Lösung liegt eine Suspension oder Emulsion vor. Es hat sich als zweckmässig erwiesen, dass Folsäure oder deren

Carbonsäuresalze, Folsäureester und Folsäureestersalze wenigstens zu 0,5 g pro Liter Lösungsmittel im Reaktionsmedium, bevorzugt wenigstens zu 1 g pro Liter, besonders bevorzugt wenigstens zu 5 g pro Liter und insbesondere bevorzugt wenigstens zu 10 g pro Liter gelöst sind.

5

Das Verfahren kann unter einem Wasserstoffdruck von 1 bis 500, bevorzugt 1 bis 150, besonders bevorzugt 1 bis 120, und insbesondere bevorzugt 5 bis 100 bar durchgeführt werden.

10

Die Reaktionstemperatur kann zum Beispiel 0 bis 150°C, bevorzugt 10 bis 120°C und besonders bevorzugt 10 bis 100°C betragen.

15

Die Katalysatormenge richtet sich hauptsächlich nach der gewünschten Reaktionszeit und nach wirtschaftlichen Überlegungen. Höhere Katalysatormengen begünstigen im wesentlichen kürzere Reaktionszeiten. Das molare Verhältnis von Substrat zu Katalysator kann zum Beispiel 10 bis 100000, bevorzugt 20 bis 20000, besonders bevorzugt, 50 bis 10000 und insbesondere 100 bis 5000 betragen.

20

Wässriges Reaktionsmedium bedeutet im Rahmen der Erfindung, dass nur Wasser oder Wasser in Abmischung mit einem organischen Lösungsmittel vorliegt. Der Anteil an Wasser beträgt bevorzugt wenigstens 30, besonders bevorzugt wenigstens 50 und insbesondere wenigstens 70 Volumenprozent. Ganz besonders bevorzugt enthält das Reaktionsmedium nur Wasser. Geeignete Lösungsmittel sind zum Beispiel Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Ethylenglykol, und Ethylenglykolmonomethylether; Ether wie Diethylether, Diisobutylether, Tetrahydrofuran und Dioxan; Sulfoxide und Sulfone wie Dimethylsulfoxid, Dimethylsulfon, Tetramethylensulfon; und N-substituierte Carbonsäureamide und Lactame wie N-Methylpyrrolidon und Dimethylformamid. Wenn Lösungsmittel nicht mit Wasser mischbar sind, erfolgt eine Zweiphasenhydrierung.

25

30

Dem wässrigen Reaktionsmedium können Puffermittel, Basen und/oder Säuren zugesetzt werden. Die Reaktion kann zum Beispiel bei einem pH-Wert von 1 bis 10, bevorzugt 3 bis 9 und besonders bevorzugt 5 bis 8 durchgeführt werden.

Geeignete Puffermittel sind insbesondere Phosphatpuffer; es können aber auch Carbonsäuren, Kohlensäure, Phosphorsäure und Borsäure verwendet werden. Geeignete Basen sind zum Beispiel Alkali- und Erdalkalimetallhydroxide, Amine, und Alkalimetallsalze von Carbonsäuren, Kohlensäure, Phosphorsäure und Borsäure. Geeignete Säuren sind zum Beispiel HCl, HBr, HI, HBF₄, HClO₄, Carbonsäuren (gegebenenfalls fluoridierte oder chlorierte Essigsäure, Benzoesäure, Zitronensäure), Borsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Schwefelsäure und Kohlensäure. Bei den Basen und Säuren kann es sich auch um lösliche oder unlösliche Polymere wie zum Beispiel Ionenaustauscher handeln. Die Menge an Basen, Säuren und/oder Puffermitteln kann zum Beispiel 0 bis 2, bevorzugt 0 bis 1, und besonders bevorzugt 0 bis 0,5 Mol pro Liter Wasser betragen.

Alkoholisches Reaktionsmedium bedeutet im Rahmen der Erfindung die Gegenwart eines Alkohols, alleine oder in Abmischung mit einem anderen organischen Lösungsmittel. Geeignete Alkohole sind aliphatische, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische und araliphatische Alkohole. Einige bevorzugte Beispiele sind Methanol, Ethanol, n- oder i-Propanol, n-, i- oder t-Butanol, Pentanol, Hexanol, Cyclohexanol, Cyclohexandiol, Hydroxymethyl- oder Dihydroxymethylcyclohexan, Benzylalkohol, Ethylenglykol, Diethylenglykol, Propandiol, Butandiol, Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether, und Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether. Bevorzugt sind Methanol, Ethanol, Ethylenglykol, 1,2-Propandiol und i-Propanol. Der Anteil an einem Alkohol beträgt bevorzugt wenigstens 30, besonders bevorzugt wenigstens 50 und insbesondere wenigstens 70 Volumenprozent. Ganz besonders bevorzugt wird nur ein Alkohol verwendet. Die Stereoselektivität der Hydrierung hängt auch vom verwendeten Reaktionsmedium ab. Wenn ein Lösungsmittel nicht mit Alkohol mischbar ist, erfolgt eine Zweiphasenhydrierung.

Geeignete organische Lösungsmittel sind zum Beispiel Ether wie Diethylether, Diisobutylether, Tetrahydrofuran und Dioxan; Sulfoxide und Sulfone wie Dimethylsulfoxid, Dimethylsulfon, Tetramethylensulfon; N-substituierte Carbonsäureamide und Lactame wie N-Methylpyrrolidon und Dimethylformamid; Ketone wie Aceton oder Methyl-isobutylketon; und Carbonsäureester wie Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Propionsäuremethylester.

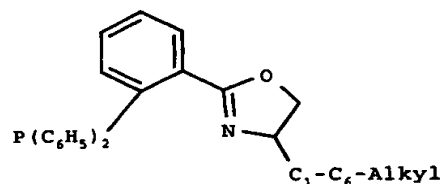
Bevorzugte Katalysatormetalle sind Rhodium, Iridium und Ruthenium. Unter Katalysatoren werden auch Katalysatorvorläufer verstanden, die vor oder bei der Hydrierung durch den Kontakt mit Wasserstoff in katalytisch aktive Spezies umgewandelt werden.

5

Es ist bekannt, dass die katalytischen Eigenschaften der verwendeten Diphosphinkatalysatoren durch die Zugabe von Metallhalogeniden und Ammoniumhalogeniden beeinflusst werden können. Es kann daher vorteilhaft sein, dem Reaktionsgemisch Alkalimetall- oder Ammoniumchloride, -bromide oder -iodide zuzugeben, zum Beispiel LiCl, LiBr, LiI, NaI, NaBr oder Tetrabutylammoniumiodid. Die Menge kann zum Beispiel 0,001 bis 5 Mol pro Liter Lösungsmittel betragen. Ferner können andere Modifikatoren und Co-Katalysatoren zugegen sein, zum

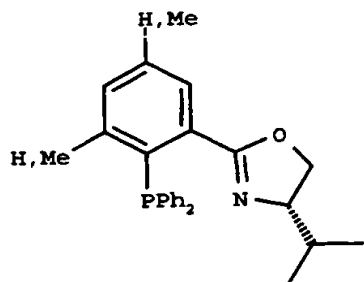
10

15



Beispiel Phthalimide, Hydantoin oder Parabansäure.

20



25

30

Geeignete Liganden für Metallkomplexe sind zum Beispiel tertiäre Phosphine, besonders Triarylphosphine, zum Beispiel Triphenyl-, Tritoluy- und Trixylylphosphin, und Tricycloalkylphosphine, zum Beispiel Tricyclohexylphosphin, sowie tertiäre Phosphane, zum Beispiel Tetramethylen- oder Pentamethylen-phenylphosphin. Besonders geeignet sind bidentate Liganden, wie zum Beispiel achirale oder chirale ditertiäre Diphosphine, oder Tertiärphosphinoimine. Beispiele für Letztere sind,

die von A. Lightfoot et al. in Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, No. 20, Seiten 2897-2899 und P. Schnider et al., Chem. Eur. J., 1997, Bd.3, No. 6 beschrieben sind.

- 5 Achirale ditertiäre Diphosphine und chirale ditertiäre Diphosphine für asymmetrische Hydrierkatalysatoren in einem alkoholischen Reaktionsmedium sind in grosser Zahl in der Literatur beschrieben, siehe zum Beispiel H. Brunner und W. Zettlmeier, Handbook of Enantioselective Catalysis, Vol. II: Ligand References, VCH Verlagsgesellschaft mbH Weinheim (1993).
- 10 Bei den achiralen und chiralen ditertiären Diphosphinen kann es sich um solche handeln, bei denen die Phosphingruppen (a) an verschiedene C-Atome einer Kohlenstoffkette mit 2 bis 4 C-Atomen, oder (b) direkt oder über eine Brückengruppe $-CR_aR_b-$ in den Orthostellungen eines Cyclopentadienylrings oder an je einen Cyclopentadienyl eines Ferrocenyls gebunden sind, wobei R_a und R_b gleich oder verschieden sind und für H, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_4 -Fluoralkyl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, oder mit 1 bis 3 C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl stehen. R_b steht bevorzugt für Wasserstoff. R_a bedeutet bevorzugt C_1 - C_4 -Alkyl.
- 15
- 20 Die Phosphingruppen enthalten bevorzugt zwei gleiche oder verschiedene, bevorzugter gleiche unsubstituierte oder substituierte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 20, bevorzugt 1 bis 12 C-Atomen. Unter den ditertiären Diphosphinen sind solche besonders bevorzugt, worin die beiden Phosphingruppen zwei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus der Gruppe lineares oder verzweigtes C_1 - C_{12} -Alkyl; unsubstituiertes oder mit C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertes C_5 - C_{12} -Cycloalkyl, C_5 - C_{12} -Cycloalkyl- CH_2- , Phenyl oder Benzyl; oder mit Halogen (zum Beispiel F, Cl und Br), C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl (zum Beispiel Trifluormethyl), C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Halogenalkoxy (zum Beispiel Trifluormethoxy), $(C_6H_5)_3Si$, $(C_1-C_{12}-Alkyl)_3Si$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_{12}-Alkyl)$, $-NH(Phenyl)$, $-NH(Benzyl)$, $-N(C_1-C_{12}-Alkyl)_2$, $-N(Phenyl)_2$, $-N(Benzyl)_2$, Morpholiny, Piperidiny, Pyrrolidiny, Piperaziny, -Ammonium- X_3^- , $-SO_3M_1$, $-CO_2M_1$, $-PO_3M_1$, oder $-CO_2-C_1-C_6$ -Alkyl (zum Beispiel $-CO_2CH_3$) substituiertes Phenyl oder Benzyl enthalten,
- 25
- 30 worin M_1 ein Alkalimetall oder Wasserstoff darstellt, und X_3^- das Anion einer ein-

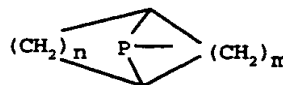
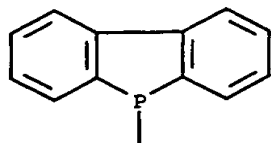
basischen Säure ist. M_1 steht bevorzugt für H, Li, Na und K. X_3^- stellt als Anion einer einbasischen Säure bevorzugt Cl^- , Br^- , oder das Anion einer Monocarbonsäure dar, zum Beispiel Formiat, Acetat, Trichloracetat oder Trifluoracetat.

5

Die beiden Reste der Phosphingruppen können je zusammen auch unsubstituiertes oder mit Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertes Tetramethylen, Pentamethylen oder 3-Oxa-pentan-1,5-diyl bedeuten. Die Substituenten sind bevorzugt in den Orthostellen zum P-Atom gebunden.

10

Bei den Phosphingruppen kann es sich auch um solche der Formeln

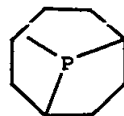
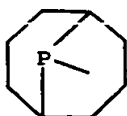


oder

15

handeln, worin m und n unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 2 bis 10 sind, und die Summe von m+n 4 bis 12 und bevorzugt 5 bis 8 ist. Beispiele sind [3.3.1]- und [4.2.1]-Phobyl der Formeln

20



25

Beispiele für Alkyl, das bevorzugt 1 bis 6 C-Atome enthält, sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, und die Isomeren von Pentyl und Hexyl. Beispiele für gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Cycloalkyl sind Cyclopentyl, Cyclohexyl, Methyl- und Ethylcyclohexyl, und Dimethylcyclohexyl. Beispiele für mit Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl und Halogenalkoxy substituiertes Phenyl und Benzyl sind Methylphenyl, Dimethylphenyl, Trimethylphenyl, Ethylphenyl, Methylbenzyl, Methoxyphenyl, Dimethoxyphenyl, Trifluormethylphenyl, Bis-trifluormethylphenyl, Tris-trifluormethylphenyl, Trifluormethoxyphenyl und Bis-trifluormethoxyphenyl.

30

Bevorzugte Phosphingruppen sind solche, die gleiche oder verschiedene und bevorzugt gleiche Reste ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, unsubstituiertes oder mit 1 bis 3 C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Cyclopentyl oder Cyclohexyl, Benzyl und besonders Phenyl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 3 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, F, Cl, C₁-C₄-Fluoralkyl oder C₁-C₄-Fluoralkoxy, enthalten.

Die Diphosphine entsprechen bevorzugt der Formel IV,

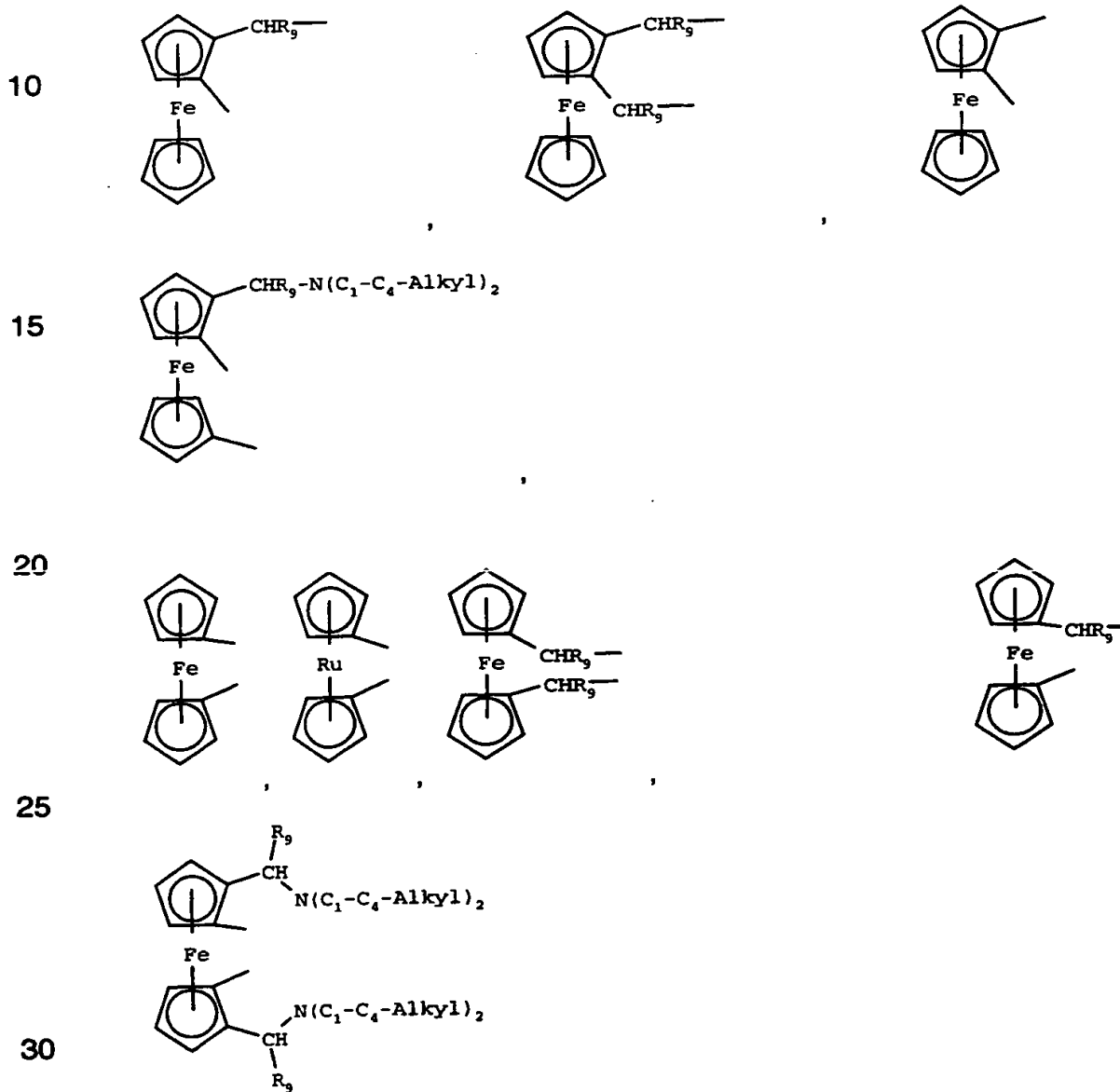


worin

R₄, R₅, R₇ und R₈ unabhängig voneinander einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 C-Atomen darstellen, die unsubstituiert oder substituiert sind mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkoxy, (C₆H₅)₃Si, (C₁-C₁₂-Alkyl)₃Si, -NH₂, -NH(C₁-C₁₂-Alkyl), -NH(Phenyl), -NH(Benzyl), -N(C₁-C₁₂-Alkyl)₂, -N(Phenyl)₂, -N(Benzyl)₂, Morpholinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, -Ammonium-X₃⁻, -SO₃M₁, -CO₂M₁, -PO₃M₁, oder -CO₂-C₁-C₆-Alkyl, worin M₁ ein Alkalimetall oder Wasserstoff darstellt, und X₃⁻ das Anion einer einbasischen Säure ist; oder R₄ und R₅ sowie R₇ und R₈ je zusammen unsubstituiertes oder mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Tetramethylen, Pentamethylen oder 3-Oxa-pentan-1,5-diyl bedeuten; und

R₆ unsubstituiertes oder mit C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₅- oder C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Benzyl substituiertes C₂-C₄-Alkyl; unsubstituiertes oder mit C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiertes 1,2- oder 1,3-Cycloalkylen, 1,2- oder 1,3-Cycloalkenylen, 1,2- oder 1,3-Bicycloalkylen oder 1,2- oder 1,3-Bicycloalkenylen mit 4 bis 10 C-Atomen; unsubstituiertes oder mit C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiertes 1,2- oder 1,3-Cycloalkylen, 1,2- oder 1,3-Cycloalkenylen, 1,2- oder 1,3-Bicycloalkylen oder 1,2- oder 1,3-Bicycloalkenylen mit 4 bis 10 C-Atomen, an deren 1- und/oder 2-Stellungen oder an deren 3-Stellung Methylen oder C₂-C₄-Alkyliden gebunden ist; in den 2,3-Stellungen mit R₉R₁₀C(O-)₂ substituiertes 1,4-Butylen, das in den 1- und/oder 4-Stellungen unsubstituiert oder mit C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert ist, und wobei R₉ und R₁₀ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl,

5 Phenyl oder Benzyl darstellt; 3,4- oder 2,4-Pyrrolidinylen oder Methylen-4-pyrrolidin-4-yl, deren N-Atom substituiert ist mit Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Phenyl, Benzyl, C₁-C₁₂-Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Acyl, C₁-C₁₂-Alkylaminocarbonyl; oder unsubstituiertes oder mit Halogen, -OH, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Phenyl, Benzyl, Phenyloxy oder Benzyloxy substituiertes 1,2-Phylen, 2-Benzilen, 1,2-Xylylen, 1,8-Naphthylen, 2,2'-Dinaphthylen oder 2,2'-Diphenylen bedeutet; oder R₆ für einen Rest der Formeln



steht, worin R_9 Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_4 -Fluoralkyl, unsubstituiertes oder mit 1 bis 3 F, Cl, Br, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Fluormethyl substituiertes Phenyl bedeutet.

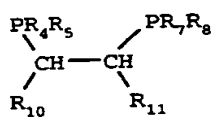
5

Bevorzugt sind R_4 , R_5 , R_7 und R_8 gleiche oder verschiedene und insbesondere gleiche Reste, ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Cyclopentyl oder Cyclohexyl, unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Benzyl, und insbesondere unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, $-NH_2$, OH, F, Cl, C_1 - C_4 -Fluoralkyl oder C_1 - C_4 -Fluoralkoxy substituiertes Phenyl.

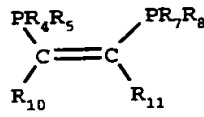
10

Eine bevorzugte Gruppe an achiralen und chiralen Diphosphinen sind solche der Formeln V bis XXIII,

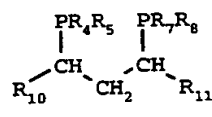
15



(V),

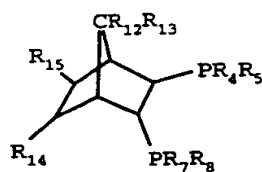


(VI),

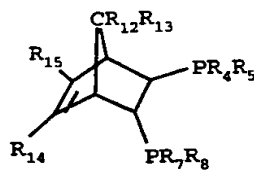


(VII),

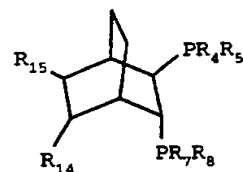
20



(VIII),

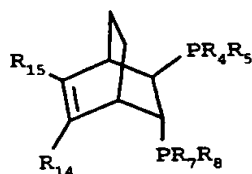


(IX)

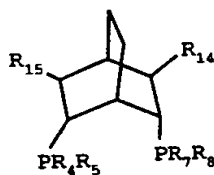


(X),

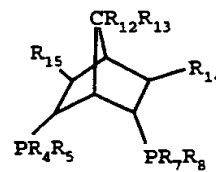
25



, (XI)

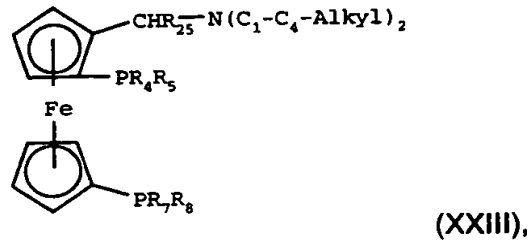
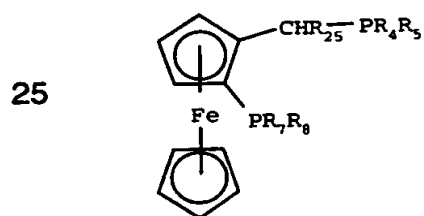
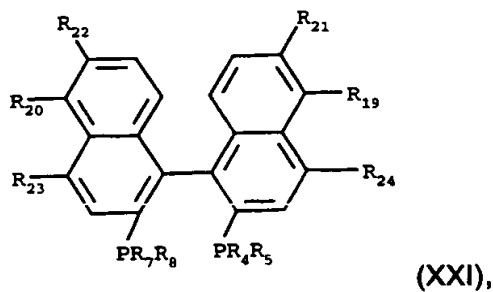
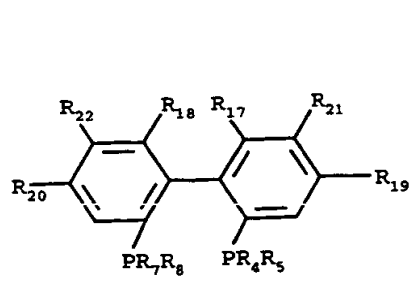
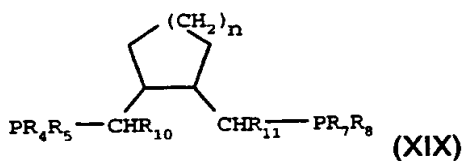
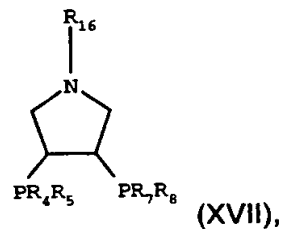
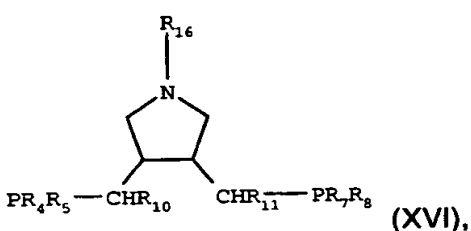
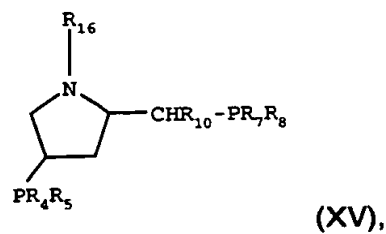
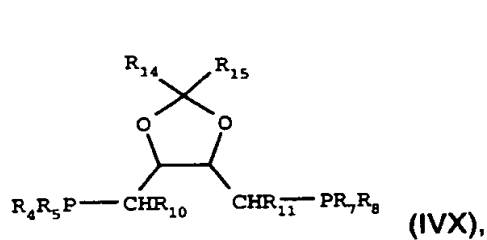


(XII),



(XIII),

30



30 worin R_4 , R_5 , R_7 und R_8 die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen,

R_{10} und R_{11} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Benzyl oder Phenyl bedeuten,

R_{12} und R_{13} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl darstellen,

R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Benzyl oder Phenyl bedeuten,

R_{16} Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Benzyl oder Phenyl, C_1 - C_{12} -Alkoxy-C(O)-, unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl-C(O)- oder Benzyl-C(O)-, C_1 - C_{12} -Alkyl-NH-CO-, oder unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl-NH-C(O)- oder Benzyl-NH-C(O)- darstellt,

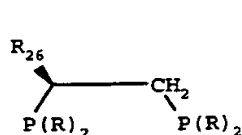
n für 0, 1 oder 2 steht,

R_{17} und R_{18} C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy sind, oder R_{17} und R_{18} zusammen Oxadimethylen bedeuten,

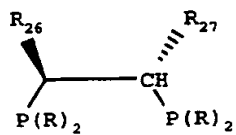
R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} und R_{24} unabhängig voneinander H, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_5 - oder C_6 -Cycloalkyl oder -alkoxy, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzyloxy, Halogen, OH, $-(CH_2)_3-C(O)-O-C_1-C_4$ -Alkyl, $-(CH_2)_3-C(O)-N(C_1-C_4-Alkyl)_2$ oder $-N(C_1-C_4-Alkyl)_2$ sind, oder R_{19} und R_{21} , und/oder R_{17} und R_{21} , und/oder R_{20} und R_{22} , und/oder R_{18} und R_{22} , oder R_{21} und R_{23} und/oder R_{22} und R_{24} je zusammen einen ankondensierten 5- oder 6-gliedrigen, mono- oder bicyclischen Kohlenwasserstoffring darstellen, und

R_{25} C_1 - C_4 -Alkyl ist.

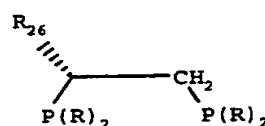
Einige bevorzugte Beispiele chiraler ditertiärer Diphosphine sind solche der nachfolgenden Formeln V bis XL:



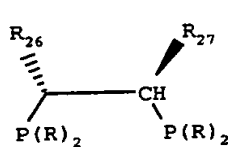
(XXIV),



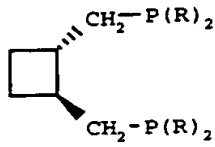
(XXV),



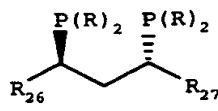
(XXVI),



(XXVII),

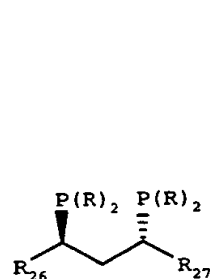


(XXVIII),

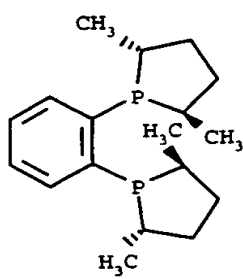


(XIX),

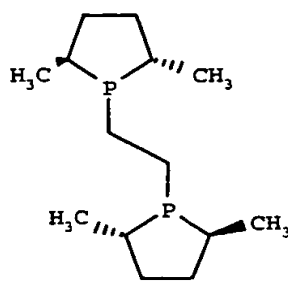
5



(XXX),



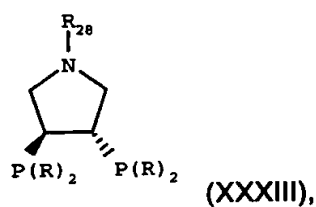
(XXXI),



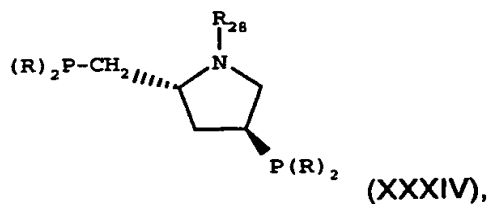
(XXXII),

10

15

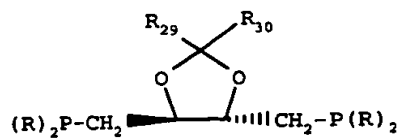


(XXXIII),

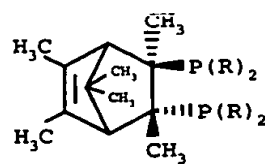


(XXXIV),

20

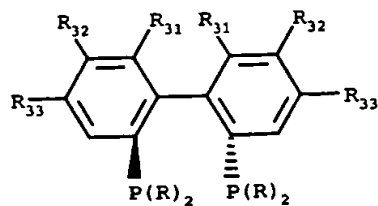


(XXXV),

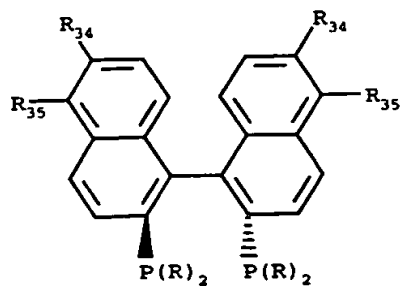


(XXXVI),

25



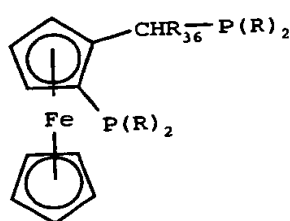
(XXXVII),



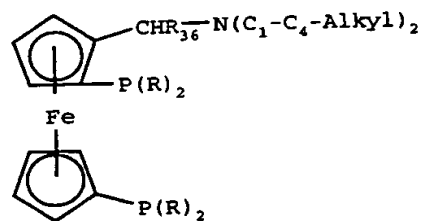
(XXXVIII),

30

5



(XXXIX)



(XL),

worin

10

R für Cyclohexyl oder unsubstituiertes oder mit ein bis drei C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl, oder ein -NH₂ (C₁-C₄-Alkyl)NH-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N- substituiertes Phenyl steht,

R₂₆ und R₂₇ unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Benzyl und besonders bevorzugt Methyl bedeuten,

R₂₈ C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Acyl oder C₁-C₈-Alkoxycarbonyl darstellt,

15

R₂₉ für Wasserstoff steht oder unabhängig die Bedeutung von R₃₀ hat, und R₃₀ C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Benzyl darstellt,

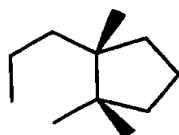
R₃₁ Methyl, Methoxy oder beide R₃₁ zusammen Oxadimethylen bedeuten,

R₃₂ und R₃₃ unabhängig voneinander H, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder (C₁-C₄-Alkyl)₂N- darstellen,

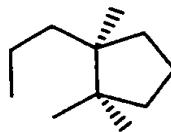
20

R₃₄ und R₃₅ unabhängig voneinander H, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, -(CH₂)₃-C(O)-O-C₁-C₄-Alkyl, -(CH₂)₃-C(O)-N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder ein Paar R₃₄ und R₃₅ zusammen einen Rest der Formel XLI und das andere Paar R₃₄ und R₃₅ zusammen einen Rest der Formel XLII

25



(XLI),



(XLII),

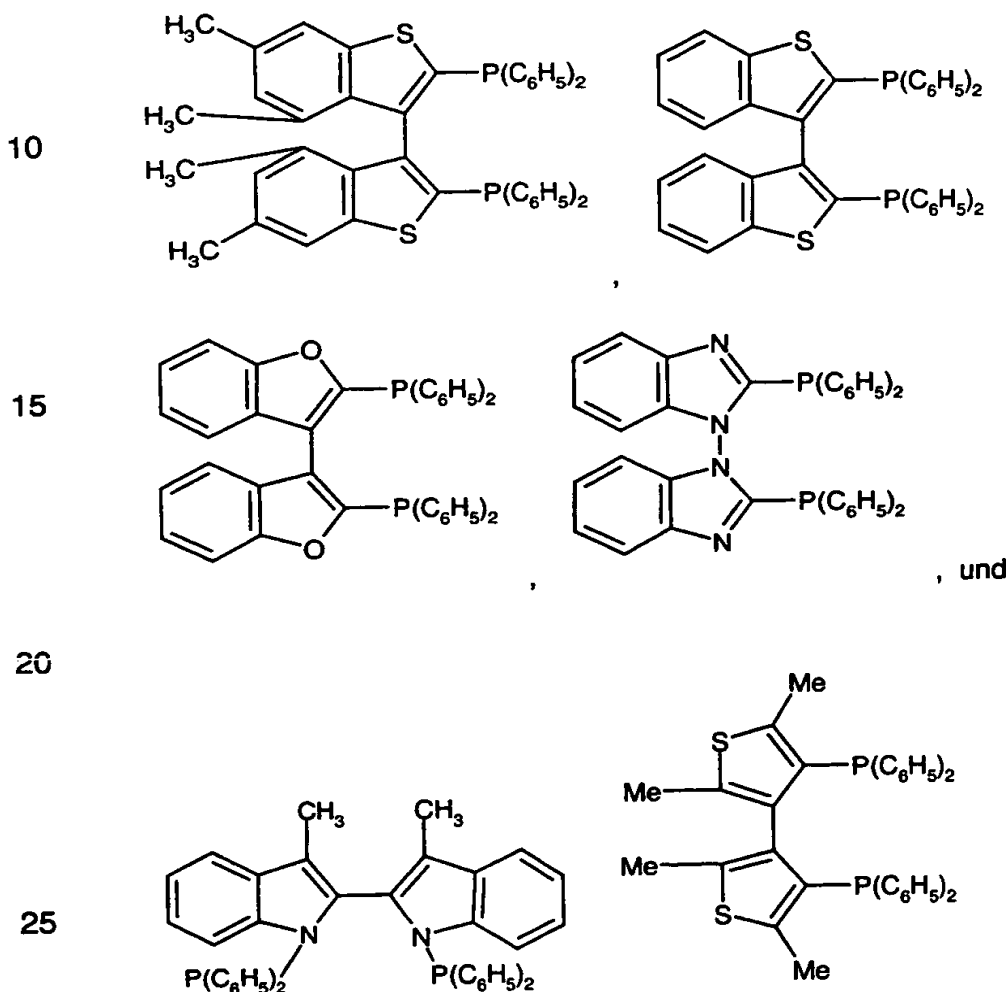
darstellen, und

R₃₆ für C₁-C₄-Alkyl und besonders bevorzugt Methyl steht.

30

Geeignete ditertiäre Diphosphine mit heterocyclischen Gerüsten sind beschrieben in EP 0 770 085, von T. Benincori et al. in J. of Organomet. Chem. 529 (1997), Seiten 445 bis 453 und in J. Org. Chem., 61, S. 6244, (1996) von F. Bonifacio et al. in Chirtech 1997, 11. bis 13. November 1997, Philadelphia, Pennsylvania, USA und von L.F. Tietze et al, Chem. Commun. S. 1811-1812 (1999)

Einige Beispiele sind



Achirale und chirale ditertiäre Diphosphine für wasserlösliche Katalysatoren sind ebenfalls bekannt und in der Literatur beschrieben. Solche Diphosphine enthalten eine oder mehrere wasser-solubilisierende polare Substituenten, die entweder direkt oder über eine Brückengruppe an Substituenten der Phosphingruppen

und/oder an das Gerüst des Diphosphins gebunden sind. Bei den Diphosphinen kann es sich um die gleichen achiralen und chiralen ditertiären Diphosphine wie zuvor definiert handeln, einschliesslich der Bevorzugungen, die zusätzlich wasser-solubilisierende polare Substituenten enthalten. Solche Liganden sind zum Beispiel von G. Papadogianakis et al. in James J. Spivey (Editor), Catalysis Vol. 13, The Royal Society of Chemistry / Information Service (1997), Seiten 115-193 beschrieben.

Bei den polaren Substituenten kann es sich um Hydroxyl und Säure- oder Ammoniumgruppen handeln. Beispiele für Säuregruppen sind Carbon-, Sulfon-, Sulfat- und Phosphonsäuregruppen. Beispiele für Ammonium sind -NH_3^+ sowie sekundäres Ammonium mit 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen; tertiäres Ammonium mit 2 bis 24, vorzugsweise 2 bis 12 C-Atomen; und quarternäres Ammonium mit 3 bis 36, vorzugsweise 3 bis 18 C-Atomen, wobei die Ammoniumgruppen ein Anion einer anorganischen oder organischen Säure enthalten.

Eine ganz besonders bevorzugte Gruppe polarer Substituenten ist ausgewählt aus der Gruppe -OH , $\text{-CO}_2\text{M}_1$, $\text{-SO}_3\text{M}_1$, $\text{-O-SO}_3\text{M}_1$, $\text{-PO(OM}_1)_2$, und $\text{-NR}_{37}\text{R}_{38}\text{R}_{39}^+\text{X}_4^-$, worin M_1 für H, ein Alkalimetallkation oder ein Ammoniumkation steht, R_{37} , R_{38} und R_{39} unabhängig voneinander H, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Phenyl oder Benzyl, oder R_{37} und R_{38} zusammen Tetramethylen, Pentamethylen oder 3-Oxapentylen sind, und X_4 das Anion einer anorganischen oder organischen Säure ist. Beispiele für Säuren, von denen sich das Anion ableiten kann, sind HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Carbonsäuren}$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Sulfonsäuren}$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Phosphonsäuren}$, HClO_4 , HBF_4 , HSbF_6 und HPF_6 . M_1 kann als Ammoniumkation der Formel $^+\text{NR}_{37}\text{R}_{38}\text{R}_{39}\text{R}_{40}$ entsprechen, R_{37} , R_{38} , R_{39} und R_{40} unabhängig voneinander H, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Phenyl oder Benzyl, oder R_{37} und R_{38} zusammen Tetramethylen, Pentamethylen oder 3-Oxapentylen sind. Die Phosphingruppen können 1 bis 4 polare Substituenten enthalten, wobei wenigstens ein Rest der Phosphingruppe wenigstens einen polaren Substituenten enthält.

Erfindungsgemäss werden auch ditertiäre Diphosphine umfasst, deren Wasserlöslichkeit durch eine (direkte oder über eine Brückengruppe) kovalente Bindung des Diphosphins an das Rückgrat eines wasserlöslichen Polymers oder

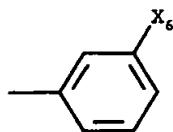
Oligomers erzielt wird, zum Beispiel Polyethylenglykol, Polyvinylalkohol und Polyacrylsäure.

Bei den Brückengruppen kann es sich um solche der Formel $-X_5-R_{41}-$ handeln, worin X_5 eine direkte Bindung, O, NH, $Si(CH_3)_2$, $N(C_1-C_4-Alkyl)$, NH-CO, $N(C_1-C_4-Alkyl)CO$, CO-NH, $CON(C_1-C_4-Alkyl)$, NH-CO-O, $N(C_1-C_4-Alkyl)CO-O$, O-CO-NH, O- $CON(C_1-C_4-Alkyl)$, NH-CO-NH, $N(C_1-C_4-Alkyl)CO-NH$ oder $N(C_1-C_4-Alkyl)CO-N(C_1-C_4-Alkyl)$ darstellt, und R_{41} für einen mono- bis tetravalenten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 40, vorzugsweise 1 bis 30, und besonders bevorzugt 1 bis 20 C-Atomen steht, der mit Heteroatomen oder Heterogruppen wie zuvor für X_5 genannt ein- oder mehrfach unterbrochen sein kann. Beispiele für Kohlenwasserstoffreste sind lineares oder verzweigtes C_1-C_{18} -Alkyl, C_5 - oder C_6 -Cycloalkyl, C_5 - oder C_6 -Cycloalkyl- C_1-C_6 -Alkyl, C_5 - oder C_1-C_6 -Alkyl- C_6 -Cycloalkyl- C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl, Phentriyl, C_1-C_6 -Alkyl- C_6H_4 -, C_1-C_6 -Alkyl- C_6H_4 - C_1-C_6 -Alkyl, und $(C_1-C_6-Alkyl)_3-C_6H_3$ -.

Eine bevorzugte Gruppe an achiralen und chiralen Diphosphinen sind solche der Formeln V bis XXIII und besonders bevorzugt Diphosphine der Formeln XXIV bis XL, worin

R_{10} bis R_{36} die zuvor angegebenen Bedeutungen haben,

R_4 , R_5 , R_7 und R_8 gleich sind und wie die beiden R für einen Rest der Formel

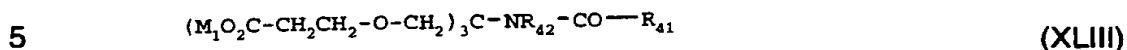


stehen,

worin X_6 $-SO_3M_1$, $-CO_2M_1$, $-C_1-C_4-Alkyl-SO_3M_1$, $-C_1-C_4-Alkyl-CO_2M_1$, $-N(C_1-C_4-Alkyl)_2$ oder $^+N(C_1-C_4-Alkyl)_2X_4^-$ darstellt, M_1 H, Na oder K bedeutet, und X_4 für Cl, Br oder I steht.

Einige Beispiele für polymere wasserlösliche Diphosphine sind in den EP-0 329 043 und WO 98/01457 sowie von W. D. Müller et al. in Chem. Commun., (1996) Seiten 1135-1136 beschrieben.

Eine weitere bevorzugte Gruppe wasserlöslicher Diphosphine sind solche der Formel XLIII,



10 worin M_1 für H, ein Alkalimetallkation oder ein Ammoniumkation steht, R_{42} C_1 - C_4 -Alkyl und vorzugsweise H bedeutet, und R_{41} der monovalente Rest eines chiralen ditertiären Diphosphins ist, wobei die CO-Gruppe direkt an ein C- oder N-Atom des Diphosphingerüsts, oder an ein O- oder N-Atom oder an ein C-Atom einer Brückengruppe des Diphosphingerüsts gebunden ist. Geeignete Brückengruppen sind zum Beispiel -O-, -NH-, C_1 - C_6 -Alkyl-,
 15 -N(C_1 - C_4 -Alkyl)-, -O- C_1 - C_6 -Alkyl-, -NH- C_1 - C_6 -Alkyl- und -N(C_1 - C_4 -Alkyl)- C_1 - C_6 -Alkyl-. Für M_1 gelten die zuvor angegebenen Ausgestaltungen und Bevorzugungen.

Eine bevorzugte Untergruppe der Diphosphine der Formel XLIII sind solche der Formel XLIIla

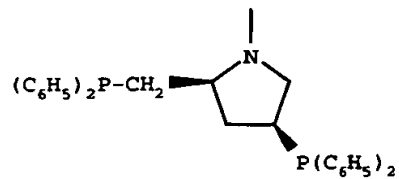
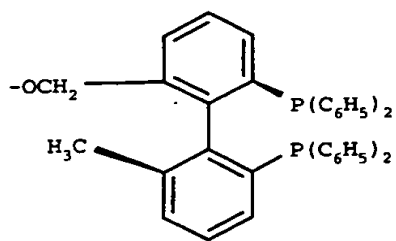


worin M_1 die zuvor angegebenen Bedeutungen hat, und R_{43} einen Rest der Formeln

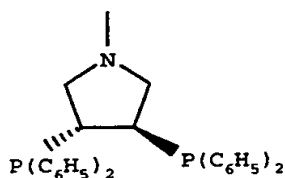
25

30

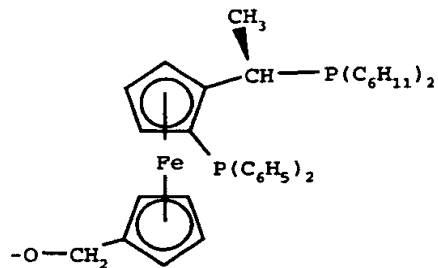
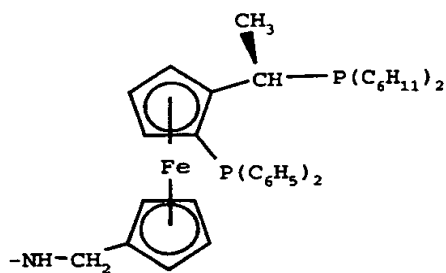
5



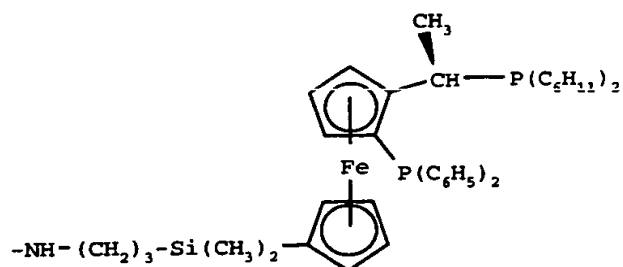
10



15



20



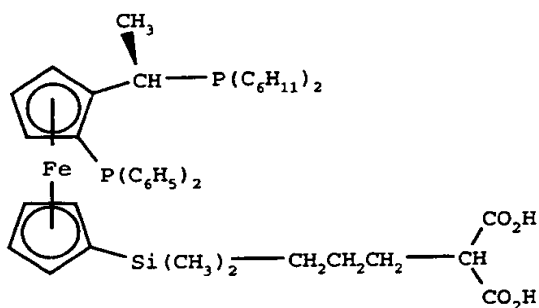
bedeutet.

25

Ein weiteres Beispiel für wasserlösliche Ferrocenyldiphosphine ist die Verbindung der Formel

30

5

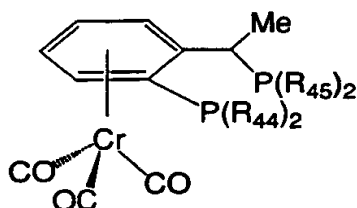


die in der WO 98/01457 beschrieben ist.

10

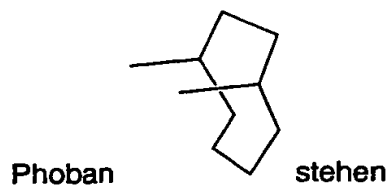
Ebenfalls miteingeschlossen sind Verbindungen der folgenden Form

15

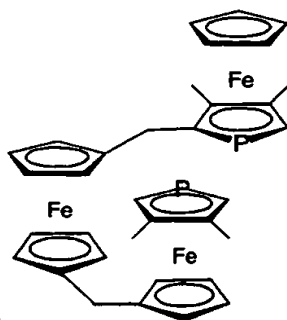


wobei R_{44} und R_{45} gleich oder verschieden sind und für Phenyl, o-Tolyl, p-Tolyl, m-Tolyl, Butyl, Propyl, Xyl, Cyclohexyl, oder

20



25



30

oder Verbindungen der Form

Entsprechende Verbindungen sind beschrieben in U. Englert et al. in Organometallics (eingereicht) und A. Salzer et al. in Organometallics (eingereicht).

Die Diphosphine der Formeln XLIII und XLIIIa sind neu und auf folgende Weise erhältlich. Das bekannte Amin $(\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_3\text{C}-\text{NH}_2$ beziehungsweise seine Alkylester kann mit Carboxylgruppen eines entsprechenden ditertiären Diphosphins zum Amid umgesetzt werden. Das Amin kann zum Isocyanat oder einem verkappten Isocyanat (zum Beispiel mit Carbonyldiimidazol) derivatisiert werden, die mit OH- oder NH-Gruppen eines entsprechenden ditertiären Diphosphins unter Bildung von Urethan- oder Harnstoffbrücken umgesetzt werden können.

Bei den erfindungsgemäss verwendeten Katalysatoren beziehungsweise Katalysatorvorläufern kann es sich um Metallkomplexe der Formel XLIV, XLIVa und XLIVb handeln,



worin

Y für zwei Monoolefinliganden oder einen Dienliganden steht;

X_7 ein achirales oder chirales ditertiäres Diphosphin darstellt, das mit dem Metallatom Me_2 oder Ru einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bildet;

Me_2 Ir(I) oder Rh(I) bedeutet;

Z -Cl, -Br oder -I darstellt; und

A_2 das Anion einer Sauerstoffsäure oder Komplexsäure ist,

X_8 und X_9 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung von Z und A_2 haben, oder X_8 und x_9 für Allyl oder 2-Methylallyl stehen, oder X_8 die Bedeutung von Z oder A hat und X_9 für Hydrid steht.

Bevorzugt sind Metallkomplexe, bei denen Y für 1,5-Hexadien, 1,5-Cyclooctadien oder Norbornadien steht. Bevorzugt steht in den erfindungsgemässen Metallkomplexen Z für -Cl, -Br oder -I. In bevorzugten Metallkomplexen steht A_2 für ClO_4^- , CF_3SO_3^- , CH_3SO_3^- , HSO_4^- , BF_4^- , B(Phenyl)_4^- , PF_6^- , SbCl_6^- , AsF_6^- oder SbF_6^- .

Weitere in Frage kommende Rutheniumkomplexe sind literaturbekannt und zum Beispiel beschrieben in US 4,691,037, US 4,739,085, US 4,739,084, EP 0 269 395, EP 0 271 310, EP 0 271 311, EP 0 307 168, EP 0 366 390,

EP 0 470 756, JP 08 081 484, JP 08 081 485, JP 09 294 932, EP 0 831 099, EP 0 826 694, EP 0 841 343, J. P. Genêt, Arcos Organics Acta, 1 (1995) 4, N.C. Zanetti et al., Organometallics 15 (1996) 860.

5 Die Metallkomplexe der Formeln XLIV, XLIVa oder XLIVb werden nach in der Literatur bekannten Methoden hergestellt. Die Herstellung ist zum Beispiel in der EP-0 564 406 beschrieben. Die Katalysatoren beziehungsweise Katalysatorvorläufer können als isolierte Verbindungen zum Reaktionsgemisch gegeben werden. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, die Katalysatoren beziehungsweise Katalysatorvorläufer vor der Umsetzung mit oder ohne Lösungsmittel in situ her-
10 zustellen und dann zur Umsetzung mit dem Reaktionsgemisch zu vereinigen.

Im Einzelnen kann das Verfahren so durchgeführt werden, dass man zunächst den Katalysator herstellt und dann den Katalysator zu einer Lösung oder Suspension der zu hydrierenden Pterine, zum Beispiel Folsäure oder deren
15 Carbonsäuresalzen, Folsäureestern oder Folsäureestersalzen gibt oder umgekehrt. In einem Autoklaven presst man Wasserstoff auf und entfernt auf diese Weise ein zweckmässig verwendetes Schutzgas. Man erwärmt gegebenenfalls und hydriert dann das Reaktionsgemisch. Nach Beendigung der Reaktion wird gegebenenfalls abgekühlt und der Autoklav entspannt. Man kann das Reaktions-
20 gemisch mit zum Beispiel Stickstoff aus dem Reaktor pressen und das hydrierte Reaktionsprodukt in an sich bekannter Weise isolieren, zum Beispiel mittels Extraktion, Fällung und Kristallisation, oder in situ weiter umsetzen. Es wurde beobachtet, dass (6S, α S)- und (6S, α R)-Tetrahydrofolsäureester und (6S, α R)-Tetrahydrofolsäureestersalze schon während der Hydrierung auszufallen ver-
mögen, was die Isolierung aus dem Reaktionsgemisch erheblich erleichtern kann.

25 Es ist besonders vorteilhaft, wenn man Folsäure einsetzt, und eine Veresterung und Hydrierung nacheinander in einem Reaktionsgefäß durchführt. Zweckmässig verwendet man für die Veresterung in Gegenwart einer Säure HA das gleiche Lösungsmittel wie bei der Hydrierung, insbesondere den Alkohol, zum Beispiel Methanol oder Ethanol, mit dem die Folsäure auch verestert wird.
30

5 In einer anderen vorteilhaften Verfahrensvariante erfolgt die Veresterung der Folsäure und die Hydrierung gleichzeitig, wobei der Tetrahydrofolsäureester und seine Salze in situ gebildet und gleichzeitig hydriert wird. Hierzu gibt man alle Komponenten (Folsäure, Alkohol, Lösungsmittel, Säure HA und den Katalysator) in ein Reaktionsgefäß, presst Wasserstoff auf und führt die Hydrierung durch. Zweckmässig entspricht das Lösungsmittel dem Alkohol, zum Beispiel Methanol oder Ethanol, der zur Veresterung verwendet wird.

10 Die Hydrierung kann in verschiedenen Reaktortypen kontinuierlich oder satzweise durch geführt werden. Bevorzugt sind solche Reaktoren, die eine vergleichsweise günstige Durchmischung und gute Wärmeabführung erlauben, wie z. B. Kreislaufreaktoren. Dieser Reaktortyp hat sich insbesondere bei Verwendung geringer Katalysatormengen bewährt.

15 Zur Isolierung gewünschter Diastereomere von Tetrahydropterinderivaten, zum Beispiel (6S, α S)-Tetrahydrofolsäure oder -salze, (6S, α S)-Tetrahydrofolsäureester und (6S, α R)-Tetrahydrofolsäureestersalze können bekannte Methoden angewendet werden, zum Beispiel chromatographische Methoden oder fraktionierte Kristallisation, wobei zuvor in an sich bekannter Weise eine Derivatisierung vorgenommen werden kann. Tetrahydrofolsäureester und Tetrahydrofolsäureestersalze bieten hierbei den Vorteil, dass die Trennung der Diastereomere erstmals
20 auch mit organischen Lösungsmitteln vorgenommen werden kann und überraschenderweise eine hohe Anreicherung der (6S, α S) bzw. (6S, α R)-Diastereomere im Kristallisat und der (6R, α S) bzw. (6R, α R)-Diastereomere in der Mutterlauge beobachtet wird. Aus Tetrahydrofolsäureestern und Tetrahydrofolsäureestersalzen kann die Tetrahydrofolsäure in bekannter Weise durch Hydrolyse gewonnen werden.
25

Die Isolierung von Tetrahydrofolsäureestern und Tetrahydrofolsäureestersalzen wird aus alkoholischen Reaktionsmedien zweckmässig durch Kristallisation vorgenommen. Es wurde überraschend gefunden, dass (6S, α S)- und (6S, α R)-Diastereomere ausgezeichnet kristallisieren und das Kristallisat sehr hohe Anreicherungen dieser Diastereomere aufweist. So wurde zum Beispiel bei den
30 Tetrahydrofolsäuredimethylester-sulfonsäureadditionssalzen ein (6S, α S)- zu

(6R, α S)-Diastereomerenverhältnis von 99:1 im ersten Kristallisat gefunden. Umgekehrt sind die (6R, α S)- und (6R, α R)-Diastereomeren dann in der Mutterlauge angereichert. Überraschend ist auch, dass das Kristallisat praktisch keinen Katalysator enthält, so dass man die (6S, α S)- und (6S, α R)-Diastereomeren in hoher Reinheit erhält.

5

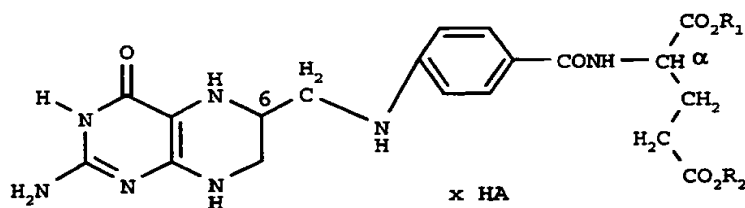
Die Verbindungen der Formel III mit organischen Säuren HA in Form ihrer reinen (α S)- und (α R)-Enantiomeren oder Mischungen in beliebigen Mischungsverhältnissen sind neu und stellen einen weiteren Gegenstand der Erfindung dar. Für R_1 , R_2 , HA und x gelten die zuvor für Verbindungen der Formel III angegebenen Ausgestaltungen und Bevorzugungen. Bevorzugt sind R_1 und R_2 in Formel III je Methyl oder Ethyl, HA steht bevorzugt für Benzol- oder Toluolsulfonsäure, und x ist bevorzugt die Zahl 1, oder eine gebrochene Zahl zwischen 0,5 und 1,5.

10

15

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Tetrahydrofolsäureestersalze in Form ihrer reinen Diastereomeren und deren Mischungen in beliebigen Mischungsverhältnissen, die der Formel IIIa entsprechen,

20



(IIIa),

25

worin R_1 oder R_2 H sind, und eines von R_1 oder R_2 , oder beide R_1 und R_2 unabhängig voneinander einen monovalenten Kohlenwasserstoffrest oder einen über ein C-Atom gebundenen Heterokohlenwasserstoffrest mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S- und -N- darstellen,

HA für eine ein- bis dreibasische anorganische oder organische Säure steht,

und x eine ganze Zahl von 1 bis 6 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0 und 6 bedeutet. Für R_1 , R_2 , HA und x gelten die zuvor für Verbindungen der Formel III angegebenen Ausgestaltungen und Bevorzugungen. Besonders bevorzugt sind

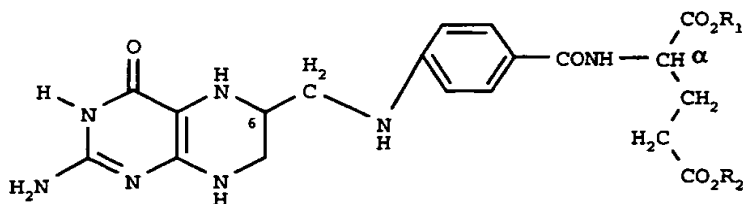
30

R_1 und R_2 in Formel III je Methyl oder Ethyl, HA steht bevorzugt für Benzol- oder

Toluolsulfonsäure, und x ist bevorzugt die Zahlen 1 oder 2, oder eine gebrochene Zahl zwischen 0,5 und 2.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind

5



10

(IIIb),

15

worin R₁ oder R₂ H sind, und eines von R₁ oder R₂, oder beide R₁ und R₂ unabhängig voneinander einen monovalenten Kohlenwasserstoffrest oder einen über ein C-Atom gebundenen Heterokohlenwasserstoffrest mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S- und -N- darstellen. Für R₁ und R₂ gelten die zuvor für Verbindungen der Formel III angegebenen Ausgestaltungen und Bevorzugungen. Bevorzugt stellen R₁ und R₂ je C₁-C₁₂ und besonders C₁-C₄-Alkyl dar, zum Beispiel Methyl oder Ethyl. Die Verbindungen der Formel IIIb sind durch Behandlung von Verbindungen der Formel IIIa mit Basen erhältlich.

20

Der Grad der optischen Anreicherung kann bei den beschriebenen Verfahren abhängig sein von vorhandenen Zusätzen, vom verwendeten Lösungsmittel, von der Temperatur und von der Konzentration. Durch einfache Versuche können die dem jeweiligen Ziel angepassten optimalen Verfahrensbedingungen ermittelt werden.

25

Die folgenden Beispiele können mit ähnlichem Erfolg durchgeführt werden durch Ersetzen der generisch oder spezifisch beschriebenen Reaktanden und /oder Verfahrensbedingungen dieser Erfindung durch solche die in den folgenden Beispielen aufgeführt sind. Ebenso sind die folgenden spezifischen Ausführungsformen rein beispielhaft und in keiner Art und Weise limitierend auf den Rest der Offenbarung zu sehen.

30

Die gesamte Offenbarung aller Anmeldungen, Patente und Publikationen, die in diesem Text zitiert sind, sind durch Referenz miteingeschlossen.

5

Auf Basis der vorangehenden Beschreibung kann ein Fachmann auf dem Gebiet ohne Weiteres die entscheidenden Elemente der Erfindung entnehmen und ohne vom Grundgedanken und vom Umfang der Erfindung abzuweichen, Änderungen und Ergänzungen anbringen und dadurch die Erfindung an unterschiedliche Bedürfnisse und Bedingungen anpassen.

10

Die optische Ausbeute beziehungsweise das Verhältnis von (6S, α S)- zum (6R, α S)-Diastereomeren beziehungsweise das Verhältnis (6S, α R)- zum (6R, α R)-Diastereomeren der Tetrahydrofolsäureester und Tetrahydrofolsäureestersalze wird folgendermassen mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) direkt im Reaktionsgemisch bestimmt:

15

15 mg der Reaktionslösung werden in 1 ml Lösungsmittel gelöst, welches aus 6,8 g β -Cyclodextrin und 270 ml 37% Formaldehyd in 1000 ml Wasser hergestellt wird. Die Trennung erfolgt mittels einer Säule Nucleosil C-8, 5 mm, 240 x 4 mm der Firma Macherey-Nagel und einem Fliessmittel, das folgendermassen hergestellt wird: 6,8 g β -Cyclodextrin werden in einer Mischung aus 8,5 ml Triethylamin, 850 ml Wasser und 150 ml Acetonitril gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird durch Zugabe von Essigsäure auf pH = 7,5 eingestellt, und es werden noch 270 ml 37% Formaldehyd zugegeben. Die Detektion der beiden Diastereomeren erfolgt bei einer Wellenlänge von 300 nm.

20

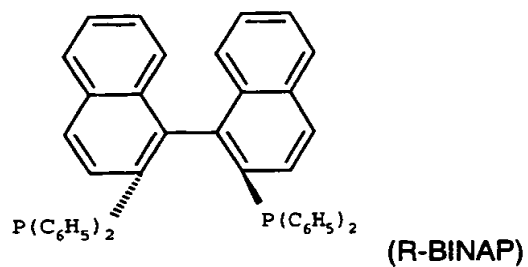
Für die verwendeten ditertiären Diphosphine werden folgende Abkürzungen verwendet:

25

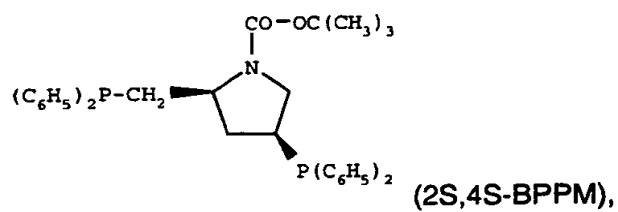
30

a Hydrierungen im alkoholischen Reaktionsmedium

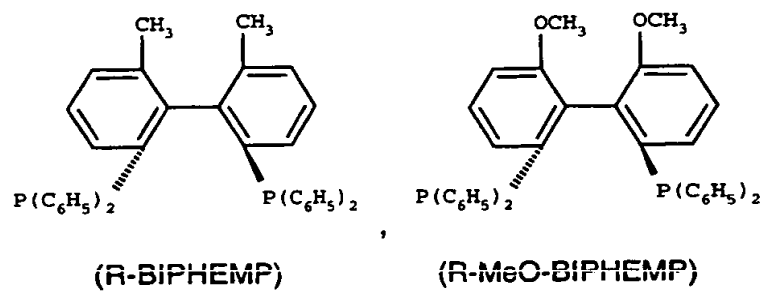
5



10

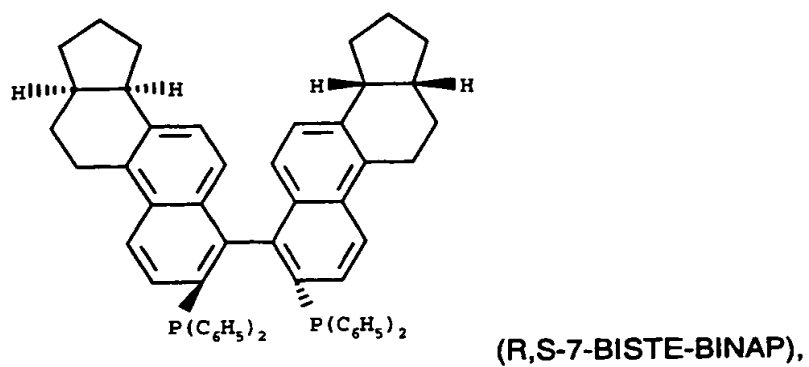


15

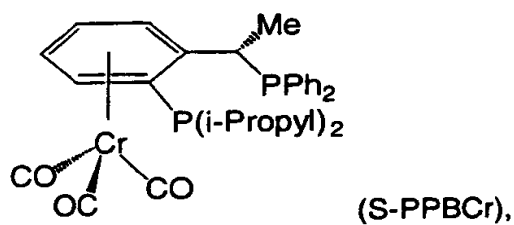


20

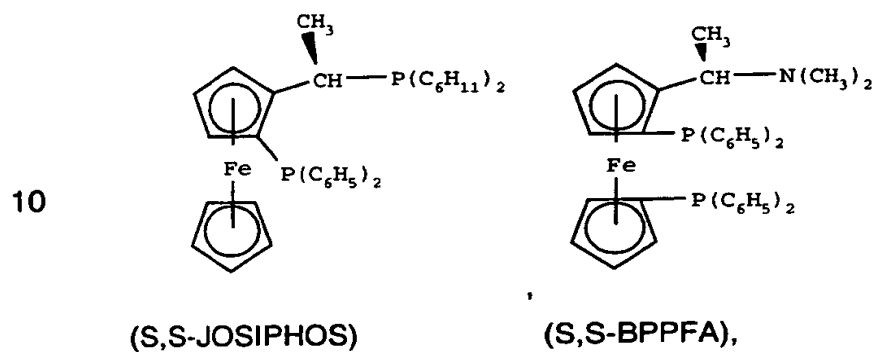
25



30

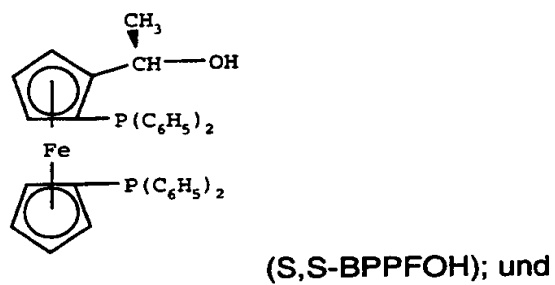


5



10

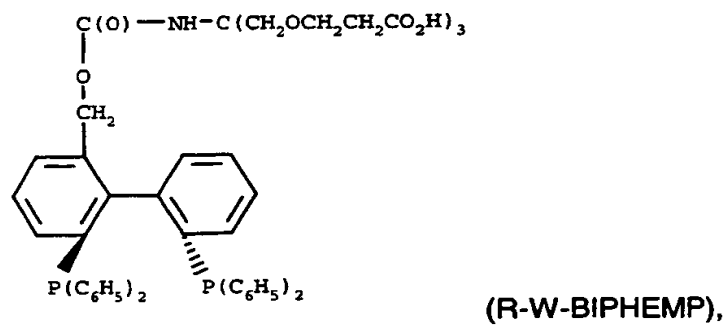
15



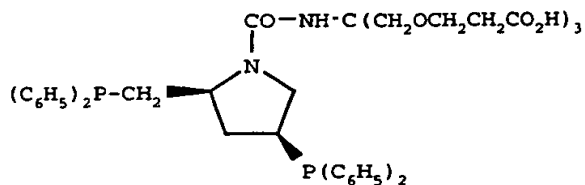
20

b Hydrierungen im wässrigen Reaktionsmedium

25

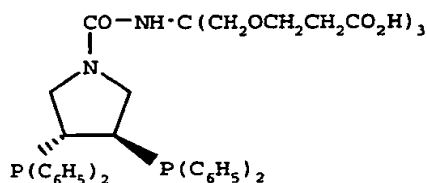


30



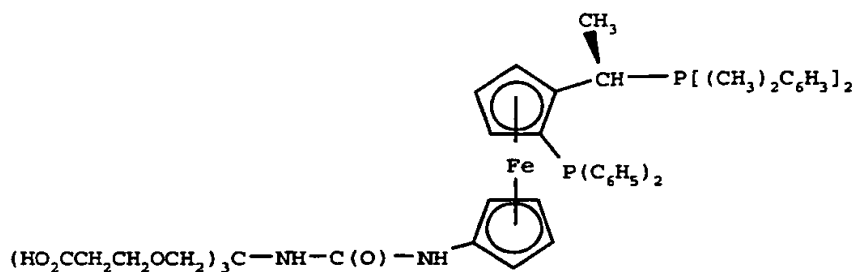
(2S,4S-W-BPPM),

5



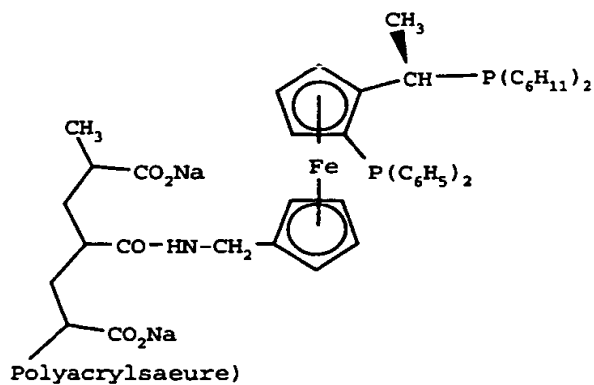
(W-PYRPHOS),

10



(W-XYLIPHOS),

15



(PA-JOSIPHOS).

20

25

Die Herstellung der Katalysatoren und der Hydrierlösungen, der Transfer von
 Lösungen und Suspensionen, sowie die Durchführung der Hydrierungen erfolgt
 unter Ausschluss von Sauerstoff. Dabei kann die dem Fachmann geläufige
 Schlenktechnik angewendet werden. Es werden entgaste und mit einem Schutz-
 gas, wie zum Beispiel Stickstoff oder Edelgase (Helium, Neon Argon oder

30

Krypton) begaste Lösungsmittel und Autoklaven verwendet. Die Hydrierreaktionen werden in Stahlautoklaven mit Magnetrührer oder Begasungsrührwelle durchgeführt.

5 Beispiele

A Herstellung von Folsäureestersalzen

Beispiel A1: (α S)-Folsäuredimethylester-benzolsulfonat

10 800 g (α S)-Folsäuredihydrat (1,68 mol) werden bei 40°C in eine Lösung aus 530 g Benzolsulfonsäure (3,35 mmol) und 20 Litern wasserfreiem Methanol unter einer Stickstoffatmosphäre eingetragen. Das Gemisch wird eine halbe Stunde am Rückfluss erhitzt, abgekühlt und auf ein Volumen von 5 Litern eingeeengt. Das abgeschiedene Produkt wird abgenutscht, mit 1 Liter Methanol gewaschen und im Trockenschrank bei 40°C und 20 mbar getrocknet. Man erhält 966 g

15 (α S)-Folsäuredimethylester-benzolsulfonat (1,45 mol, 86% der theoretischen Ausbeute) Das Produkt enthält 26,2% Benzolsulfonsäure, 1,67% Wasser und 2,26% Methanol.

Die Substanz zersetzt sich oberhalb von 150°C.

20 $^1\text{H-NMR}$ in DMSO- d_6 : 8.78 (1H, s), 8.46 (2H, bs), 8.32 (1H, d), 7.64-7.68 (m), 7.35-7.40 (m), 6.66 (2H, d), 0.8 (2H, s), 4.39 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.57 (3H, s), 2.42 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m).

Beispiel A2: (α S)-Folsäurediethylester-benzolsulfonat

25 8 g (α S)-Folsäuredihydrat (16,76 mmol) werden in eine Lösung aus 3,18 g Benzolsulfonsäure (20,11 mmol) Benzolsulfonsäure und 1,5 Liter wasserfreiem Ethanol eingetragen. Es wird 5 Stunden am Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und das abgeschiedene Produkt nach 12 Stunden abgenutscht. Nach dem Trocknen bei 40°C und 20 mbar erhält man 10,09 g (α S)-Folsäuredimethylester-benzolsulfonat (15,29 mmol, 92% der theoretischen Ausbeute, das Produkt enthält 21.8% Benzolsulfonsäure).

30 Die Substanz zersetzt sich oberhalb von 150°C.

¹H-NMR in DMSO-d₆: 8.77 (1H, s), 8.27 (3H, d, bs), 7.66 (m), 7.35 (m), 6.66 (2H, d), 4.59 (2H, s), 4.37 (1H, m), 3.98-4.13 (4H, m), 2.40 (2H, m) 1.97-2.06 (2H, m) 1.06-1.21 (6H, m).

5 **B Herstellung von wasserlöslichen Ditertiärdiphosphinen**

Beispiel B1: Herstellung von 2S,4S-W-BPPM

a Herstellung des Triesters

10 Eine Lösung von 377 mg (0,83 mmol) 2-Diphenylphosphinomethyl-4-diphenylphosphino-pyrrolidin (PPM) in 2,5 ml Toluol wird zu einer Lösung gemäss Beispiel A1 (1,1 mmol Isocyanat-Triester) gegeben und das Gemisch über Nacht gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer und teilweiser Entfernung des Toluols unter reduziertem Druck wird das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Silikagel: Merck 60; Laufmittel Essigsäureethylester). Es werden 605 mg Produkt erhalten (Ausbeute: 81%).

15 **b Herstellung der Trisäure**

Zu einer Lösung von 590 mg des Triesters gemäss B1a in 5 ml Ethanol werden 1 ml Wasser und 0,6 g KOH gegeben und das Gemisch während 3 Stunden gerührt. Dann wird bei reduziertem Druck das Ethanol abgedampft und das Gemisch in 25 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird anschliessend mit 2 n HCl sauer gestellt und mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen werden gesammelt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und schliesslich bis zur Trockne unter reduziertem Druck eingedampft. Das Produkt wird als weisser Feststoff in 88% Ausbeute erhalten.

25 **Beispiel B2: Herstellung von W-PYRPHOS**

a Herstellung des Triesters

Es wird wie in Beispiel B1a verfahren, aber 3,4-Diphenylphosphino-pyrrolidin (Pyrphos) als Ausgangsverbindung verwendet. Das Reaktionsprodukt wird in einer Ausbeute von 63% erhalten.

30

b Herstellung der Trisäure

Es wird wie in Beispiel B1b verfahren. Das Produkt wird als weisser Feststoff in 95% Ausbeute erhalten.

5

Beispiel B3: Herstellung von R-W-BIPHEMP

a Herstellung des Triesters

Es wird wie in Beispiel B1a verfahren, aber 2,2'-Diphenylphosphino-5-methyl-5'-hydroxymethyl (HO-Biphemp) als Ausgangsverbindung verwendet. Das Reaktionsprodukt wird in einer Ausbeute von 82% erhalten.

10

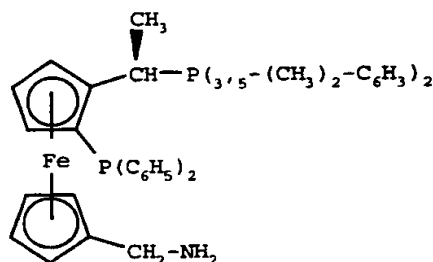
b Herstellung der Trisäure

Es wird wie in Beispiel B1b verfahren. Das Produkt wird als weisser Feststoff in 92% Ausbeute erhalten.

Beispiel B4: Herstellung von W-XYLIPHOS

15

a Herstellung des Triesters



20

(Aminligand A, siehe WO 98/01457),

25

Eine Lösung von 1 g (1,5 mMol) Aminligand A in 8 ml Methylenchlorid wird bei 0°C zu einer äquimolaren Menge Carbonyldiimidazol in 6 ml Methylenchlorid gegeben und das Reaktionsgemisch anschliessend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 1,6 Äquivalente $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ und 5 mg Dibutylzinn-dilaurat zugegeben und das Gemisch 48 Stunden bei 50°C gerührt. Nach chromatographischer Reinigung (Silikagel: Merck 60; Laufmittel: Hexan/Essigsäureethylester, 1:1) wird das Produkt als fast festes, oranges Öl in 65% Ausbeute erhalten.

30

b Herstellung der Trisäure:

1 g Diphosphin-Triester wird in 10 ml Ethanol gelöst und mit 1 ml 20%-iger wässriger KOH-Lösung versetzt. Nach 2 Stunden Rühren wird das Ethanol unter reduziertem Druck abgedampft und das Produkt in 20 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 2 n HCl wird das Produkt gefällt, abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und schliesslich bei 50°C am Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wird als orange-gelber Feststoff in einer Ausbeute von 92% erhalten.

Beispiel B5: Herstellung von PA-JOSIPHOS

Der Ligand wird gemäss Beispiel B25 der WO 98/01457 hergestellt. MW: 1480.

C Hydrierungen in alkoholischem Reaktionsmedium**Beispiele C1-C29:****Methode A**

6,72 mg $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (10 μmol) und Diphosphosphin-Ligand (25 μmol) werden eingewogen, entgast und in Dichlormethan gelöst. Dichlormethan wird im Hochvakuum abkondensiert und der Rückstand in 5 ml Methanol aufgenommen. 1,25 g (αS)-Folsäuredimethylester-benzolsulfonat gemäss Beispiel A1 (2 mmol) werden in 25 ml Methanol suspendiert und zum Katalysator gegeben. Die Suspension wird im Stickstoffgegenstrom in einen 100 ml Autoklaven gegeben und so lange hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr erfolgt. COD steht für Cyclooctadien.

Methode B

8,12 mg $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (20 μmol) und Diphosphosphin-Ligand (25 μmol) werden eingewogen, entgast und in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol gelöst. Die Lösungsmittel werden im Hochvakuum abkondensiert und der Rückstand in 5 ml Methanol aufgenommen. 1,25 g (αS)-Folsäuredimethylester-benzolsulfonat gemäss Beispiel A1 (2 mmol) werden in 25 ml Methanol suspendiert und zum Katalysator gegeben. Die Suspension wird im Stickstoffgegenstrom in einen 100 ml Autoklaven gegeben und so lange hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr erfolgt.

Die Hydrierungen werden bei einer Temperatur von 70°C (25°C in Beispiel C9) und bei einem Druck von 80 bar (20 bar in Beispielen C9 und C10) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angegeben.

5 **Beispiel C25:**

28,79 g (α S)-Folsäure-dihydrat (60 mmol) werden in einen 1 l Autoklaven eingewogen und entgast. 121,82 mg $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (300 μmol) und 233,51 mg R-BINAP (375 μmol) werden eingewogen, entgast und in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol gelöst. Die Lösungsmittel werden im Hochvakuum abkondensiert und der Rückstand wird in 50 ml Methanol aufgenommen. 9,49 g
10 wasserfreie Benzolsulfonsäure (60 mmol) werden in 200 ml Methanol gelöst und im Stickstoffgegenstrom in den Autoklaven gegeben. Man gibt noch weitere 550 ml Methanol hinzu, sowie die Katalysatorlösung. Es wird bei 70°C und 20 bar Wasserstoffdruck 15 Stunden lang hydriert. Der Umsatz zu Tetrahydrofolsäure-dimethylester-benzolsulfonat beträgt 80%. Das Verhältnis der Diastereomeren
15 (6S, α S):(6R, α S) beträgt 71:28.

Beispiel C26:

16,68 mg $\text{Ru}(\text{BINAP})(2\text{-methylallyl})_2$ (20 μmol) (hergestellt nach J.P. Genet et al, Tetrahedron Asymmetry, Vol. 5, No. 4, pp.665-674, 1994) werden in 5 ml entgastem Methanol suspendiert und mit einer Suspension von 1,25 g
20 (α S)-Folsäuredimethylester-benzolsulfonat gemäss Beispiel A1 (2 mmol) in 25 ml Methanol versetzt. Die Suspension wird im Stickstoffgegenstrom in einen 100 ml Autoklaven überführt und 17 Stunden bei 70°C und 80 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Umsatz zu Tetrahydrofolsäuredimethylester-benzolsulfonat beträgt 30%. Das Verhältnis der Diastereomeren (6S, α S):(6R, α S) beträgt 62:37.

25

Beispiel C27:

8,12 mg $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (20 μmol) und 15,57 mg BINAP (25 μmol) werden eingewogen, entgast und in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol gelöst. Die Lösungsmittel werden im Hochvakuum abkondensiert und der Rückstand in 5 ml Methanol aufgenommen. Zum Katalysator wird eine Suspension aus
30 0,39 g 6-Hydroxymethylpterin (2 mmol) (hergestellt nach P.H. Boyle et al., Chem. Ber., Bd. 113, Seite 1514, 1980) und 0,32 g Benzolsulfonsäure (2 mmol) in 25 ml

5 Methanol gegeben. Die Mischung wird im Stickstoffgegenstrom in einen 100 ml Autoklaven gegeben und bei 70°C und 80 bar Wasserstoffdruck 15 Stunden lang hydriert. Der Umsatz zu 6-Hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin beträgt 85% und wird mit HPLC direkt aus der Reaktionslösung bestimmt. Die verwendete HPLC-Methode ist die gleiche, die für die quantitative Bestimmung der Tetrahydrofolsäure verwendet wird.

Beispiel C28:

10 8,12 mg $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (20 μmol) und 15,57 mg BINAP (25 μmol) werden eingewogen, entgast und in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol gelöst. Die Lösungsmittel werden im Hochvakuum abkondensiert und der Rückstand in 5 ml Methanol aufgenommen. Zum Katalysator wird eine Suspension aus 0,48 g 6-Phenylpterin (2 mmol) (hergestellt nach H. Yamamoto et al., Chem. Ber., Bd. 106, Seite 3175, 1973) und 0,32 g Benzolsulfonsäure (2 mmol) in 25 ml Methanol gegeben. Die Mischung wird im Stickstoffgegenstrom in einen 100 ml Autoklaven
15 gegeben und bei 70°C und 80 bar Wasserstoffdruck 15 Stunden lang hydriert. Der Umsatz zu 6-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydropterin beträgt 64% und wird mit HPLC direkt aus der Reaktionslösung bestimmt. Die verwendete HPLC-Methode ist die Gleiche, die für die quantitative Bestimmung der Tetrahydrofolsäure verwendet wird.

20

Beispiel C29:

25 8,12 mg $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (20 μmol) und 15,57 mg BINAP (25 μmol) werden eingewogen, entgast und in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol gelöst. Die Lösungsmittel werden im Hochvakuum abkondensiert und der Rückstand in 5 ml Methanol aufgenommen. Zum Katalysator wird eine Suspension aus 0,35 g 6-Methylpterin (2 mmol) (hergestellt nach P. Waring et al., Aust. J. Chem., Bd. 38, Seite 629, 1985) und 0,32 g Benzolsulfonsäure (2 mmol) in 25 ml Methanol gegeben. Die Mischung wird im Stickstoffgegenstrom in einen 100 ml Autoklaven gegeben und bei 70°C und 80 bar Wasserstoffdruck 15 Stunden lang hydriert. Der Umsatz zu 6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin beträgt 63% und wird mit HPLC
30 direkt aus der Reaktionslösung bestimmt. Die verwendete HPLC-Methode ist die Gleiche, die für die quantitative Bestimmung der Tetrahydrofolsäure verwendet wird.

Tabelle 1:

	Bei- spiel	Me- tall	Zu- satz	Ligand	S/C	Lösungs- mittel	Um- satz	Verhältnis (6S,αS): (6R,αS)	Me- tho- de
5	C1	Ir	-	R-BINAP	100	MeOH	80 %	65 :35	A
	C2	Ir	Bu ₄ NI	(2S,4S)-BPPM	100	MeOH	80 %	62:38	A ¹⁾
	C3	Ir	LiCl	(2S,4S)-BPPM	100	MeOH	90 %	30 :70	A ²⁾
	C4	Ir	-	S,S-BPPFA	100	MeOH	60 %	67:33	A
10	C5	Rh	-	R-BINAP	100	MeOH	72%	74:26	B
	C6	Rh	NaI	R-BINAP	100	MeOH	85%	67:33	B ³⁾
	C7	Rh	-	R-BINAP	100	MeOH	70%	71:29	B ⁴⁾
	C8	Rh	-	R-BINAP	100	EtOH	80 %	76:24	B ⁵⁾
	C9	Rh	-	R-BINAP	100	i-PrOH	20 %	80:20	B ⁶⁾
	C10	Rh	-	R-BINAP	100	1,2- Propandiol	62%	75:25	B ⁷⁾
15	C11	Rh		R-BINAP	100	Ethylengly kol	56%	78:22	B ⁸⁾
	C12	Rh	-	R-BINAP	100	MeOH	90 %	73:27	B
	C13	Rh	-	R-BINAP	200	MeOH	90 %	72:28	B ⁹⁾
	C14	Rh	-	R-BINAP	100	MeOH/ THF/ 1:1	90 %	72:28	B ¹⁰⁾
20	C15	Rh	-	R-BINAP	700	MeOH	60 %	69:31	B ¹¹⁾
	C16	Rh	-	S-PPBCr	100	MeOH	70%	71:29	B
	C17	Rh	-	S,S-BPPFOH	100	MeOH	90 %	58:42	B
	C18	Rh	-	(2S,4S)-BPPM	100	MeOH	90 %	68:32	B
	C19	Rh	-	S,S-JOSIPHOS	100	MeOH	60 %	61:39	B
	C20	Rh	-	R-BIPHEMP	100	MeOH	80 %	71:29	B
25	C21	Rh	-	R-MeO-BIPHEP	100	MeOH	80 %	69:31	B
	C22	Rh	-	R,S-7-BISTE- BINAP	100	MeOH	90 %	71:29	B
	C23	Ir	Pa	R-BINAP	100	MeOH/ THF, 1:1	90 %	72:28	A ¹²⁾
	C24	Rh	-	1,2-Bis(diphenyl- phosphino)ethan	100	MeOH	90 %	51:49	B

Legende:

Bu steht für Butyl, MeOH für Methanol, EtOH für Ethanol, i-PrOH für Isopropanol und THF für Tetrahydrofuran, Pa für Parabansäure.

- 5 ¹⁾ Bei diesem Experiment gibt man 73,9 mg Tetrabutylammoniumjodid (0,2 mmol) zum Katalysator.
- ²⁾ Bei diesem Experiment gibt man 8,48 mg Lithiumchlorid (0,2 mmol) zum Katalysator.
- ³⁾ Bei diesem Experiment gibt man 29,98 mg Natriumiodid (0,2 mmol) zum Katalysator.
- 10 ⁴⁾ Bei diesem Experiment werden 3,55 g (α S)-Folsäuredimethylester-benzolsulfonat (5,66 mmol) nach Methode B in den angegebenen Lösungsmittelvolumina umgesetzt, so dass die Substratkonzentration 15% beträgt.
- ⁵⁾ Bei diesem Experiment wurden 1,31 g (α S)-Folsäurediethylester-benzolsulfonat (2 mmol) nach Methode B in Ethanol zu Tetrahydrofolsäurediethylester-benzolsulfonat umgesetzt.
- 15 ⁶⁾ Bei diesem Experiment wird die Hydrierung des Folsäuredimethylester-benzolsulfonates in 30 ml i-Propanol durchgeführt.
- ⁷⁾ Bei diesem Experiment wird die Hydrierung des Folsäuredimethylester-benzolsulfonates in 30 ml 1,2-Propandiol durchgeführt.
- 20 ⁸⁾ Bei diesem Experiment wird die Hydrierung des Folsäuredimethylester-benzolsulfonates in 30 ml Ethylenglykol durchgeführt.
- ⁹⁾ Bei diesem Experiment wird der Katalysator aus 4,06 mg $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (10 μmol) und 7,78 mg R-BINAP (12,5 μmol) hergestellt.
- ¹⁰⁾ Bei diesem Experiment wird die Hydrierung in einem Gemisch aus 15 ml THF und 15 ml MeOH durchgeführt.
- 25 ¹¹⁾ Bei diesem Experiment wird der Katalysator aus 1,16 mg $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (2,86 μmol) und 2,22 mg R-BINAP (3,57 μmol) hergestellt.
- ¹²⁾ Bei diesem Experiment gibt man 4,56 mg Parabansäure (40 mmol) zum Katalysator. Die Hydrierung wird in MeOH / THF (1:1) durchgeführt.

D Hydrierungen in wässrigem Reaktionsmedium

Beispiele D1-D8:

0,0025 mmol Ligand werden in 5 ml Wasser und 0,5 ml Puffer pH 7 (0,041 Mol Na_2HPO_4 und 0,028 mmol KH_2PO_4 in 1 l Wasser) gelöst. Die Carbonsäuregruppen der Liganden werden dann mit 0,1N NaOH umgesetzt, bis eine klare Lösung entsteht. Die resultierende Lösung wird zu 7,4 mg (0,02 mmol) $[\text{Rh}(\text{NBD})_2\text{BF}_4$ gegeben und gerührt, bis sich eine Lösung gebildet hat (NBD ist Norbornadien). Diese Lösung wird zu einer Lösung von 2 mmol (αS)-Folsäuredinatriumsalz in 11 ml Wasser und 1,5 ml Puffer pH 7 gegeben und die Mischung mit Hilfe einer Kanüle im Argongegenstrom in einen Hydrierautoklaven mit Begasungsrührer übergeführt. Der Autoklav wird verschlossen, das Argon gegen Wasserstoff ausgetauscht, und schliesslich Wasserstoff bis auf den gewünschten Druck aufgepresst. Der Wasserstoffdruck wird über ein Reduzierventil aus dem Vorratsgefäss aufrechterhalten. Die Hydrierung wird durch Einschalten des Rührers gestartet. In der nachfolgenden Tabelle 2 ist als Hydrierzeit der Stillstand der Reaktion (keine Wasserstoffaufnahme mehr) angegeben. Falls nicht anders angegeben, entspricht das dem vollständigen Umsatz der (αS)-Folsäure. Der Druck beträgt 80 bar und die Reaktionstemperatur 70°C (30°C in Beispiel D6). Das molare Verhältnis von Substrat zu Katalysator (S/C) beträgt in den Beispielen D1-D7 100 und in Beispiel D8 1000. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2:

Beispiel Nr.	Ligand	Zeit (Stunden)	Verhältnis (6S, αS):(αR , αS)	Bemerkungen
D1	(S,R)-PA-JOSIPHOS	17,5	68:32	25% (αS)-Folsäure
D2	(2S,4S)-W-BPPM	4	73,4:27,6	
D3	(3R,4R)-PYRPHOS	2	59:41	
D4	(R)-W-BIPHEMP	3,2	73:27	
D5	(S,R)-W-XYLIPHOS	0,5	66:34	
D6	(S,R)-W-XYLIPHOS	12	74,4:25,6	

5

D7	(S,R)-W-XYLIPHOS	0,6	68:32	Hydrierung von (α S)-Folsäure- Suspension bei pH 6,3 ¹⁾
D8	(S,R)-W-XYLIPHOS	4	65:35	S/C 1000 ²⁾

Legende:

¹⁾ Puffer pH 6: 0,01 Mol Na_2HPO_4 und 0,071 Mol KH_2PO_4 in 1 l Wasser; bei Reaktionsende werden nochmals 4 ml 1N KH_2PO_4 zugegeben.

10

²⁾ Es werden 5 mmol (α S)-Folsäuredinatriumsalz, 0,005 mmol $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]\text{BF}_4$ und 0,00675 mmol Ligand in gesamt 16 ml Wasser und 2 ml Puffer pH 7 eingesetzt.

E Isolierung von Tetrahydrofolsäuredimethylester-benzolsulfonat und Tetrahydrofolsäure-benzolsulfonat

15 Beispiel E1: Aus Reaktion C1

a Isolierung von Tetrahydrofolsäuredimethylester-benzolsulfonat

20

Die Reaktionslösung aus Reaktion C1 wird unter Ausschluss von Sauerstoff auf 1/6 des Volumens eingeeengt. Die so erhaltene Suspension wird unter Stickstoffatmosphäre für 2 Stunden bei 4°C gelagert, das abgeschiedene Produkt wird abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und bei 40°C und 20 mbar getrocknet. Man erhält 0,55 g Tetrahydrofolsäuredimethylester-benzolsulfonat (0,87 mmol, 44% der theoretischen Ausbeute). Das Verhältnis der Diastereomeren des Tetrahydrofolsäuredimethylester-benzolsulfonates ($6\text{S},\alpha\text{S}$):($6\text{R},\alpha\text{S}$) beträgt 99:1, bestimmt mittels HPLC. $[\alpha]_{589} = -69.8^\circ$ ($c = 1$ in Dimethylsulfoxid).

Die Substanz zersetzt sich oberhalb von 150°C.

25

¹H-NMR in $\text{DMSO}-d_6$: 10.61 (1 H, bs), 8.35 (1H, d), 7.6-7.74 (m), 7.51 (1H, bs), 7.30-7.37 (m), 6.70 (2H, d, 2H, bs), 4.42 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.50 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.28 (1H, m), 2.44 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m)

b Hydrolyse des Tetrahydrofolsäuredimethylester-benzolsulfonates:

30

0,55 g Tetrahydrofolsäuredimethylester-benzolsulfonat [$(6\text{S},\alpha\text{S}): (6\text{R},\alpha\text{S}) = 99:1$] (0,87 mmol) und 0,32 g Natriumcarbonat (3,02 mmol) werden unter Ausschluss von Sauerstoff in 4 ml Wasser gelöst. Man erhitzt auf 85°C und stellt nach

30 Minuten den pH-Wert mit 37%iger Salzsäure auf pH = 7,5 ein. Bei 75°C werden 0,2 g Benzolsulfonsäure in 0,6 ml Wasser zugegeben und anschliessend wird der pH-Wert mit 37%iger Salzsäure auf pH = 0,8 eingestellt. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen und rührt noch drei Stunden. Das Produkt wird abgenutscht und im Trockenschrank bei 30°C und 20 mbar 4 Tage lang getrocknet. Man erhält 8,4g Tetrahydrofolsäure-benzolsulfonat (13,92 mmol, 88% der theoretischen Ausbeute).

Das Diastereomerenverhältnis Tetrahydrofolsäure-benzolsulfonates (6S, α S):(6R, α S) beträgt 99:1. Die Bestimmungsmethode ist in der EP-0 495 204 beschrieben.

Die Eigenschaften des Tetrahydrofolsäure-benzolsulfonates sind mit denen des in EP-0 495 204 B1 beschriebenen Produktes identisch.

15

20

25

30

Patentansprüche

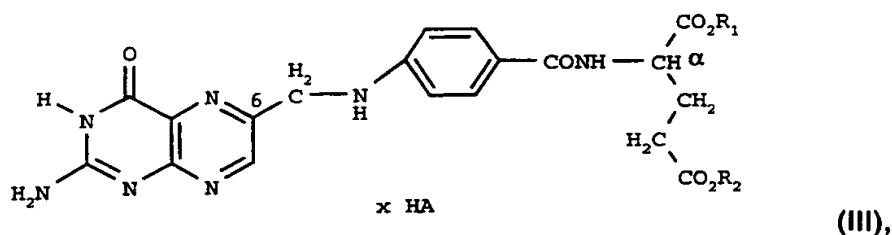
- 5 1 Verfahren zur Herstellung von Tetrahydropterin und Tetrahydropterinderivaten durch Hydrierung Pterin und Pterinderivaten mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung in einem polaren Reaktionsmedium durchführt und in dem Reaktionsmedium lösliche Metallkomplexe als Hydrierkatalysatoren verwendet.
- 10 2 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das polare Reaktionsmedium ein wässriges oder alkoholisches Reaktionsmedium ist.
- 15 3 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Pterinderivate Folsäure, Folsäuresalze, Folsäureester, Folsäureestersalze oder deren Dihydroformen zur Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators verwendet, die Hydrierung bei erhöhtem Druck in Gegenwart von im Reaktionsmedium gelösten Metallkomplexen als Hydrierkatalysatoren durchführt, mit der Massgabe, dass bei Verwendung von Folsäure, deren Carbonsäuresalzen oder deren Dihydroformen ein wässriges, sowie bei Verwendung von Folsäureestern, Folsäureestersalzen oder deren Dihydroformen ein alkoholisches Reaktionsmedium vorliegt.
- 20 4 Verfahren gemäss Anspruch 1 zur asymmetrischen Hydrierung von prochiralen Pterinderivaten mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung in einem polaren Reaktionsmedium durchführt und in dem Reaktionsmedium lösliche Metallkomplexe als Hydrierkatalysatoren verwendet, wobei die Metallkomplexe chirale Liganden enthalten.
- 25 5 Verfahren gemäss Anspruch 4 zur asymmetrischen Hydrierung von Folsäure, Folsäuresalzen, Folsäureestern, Folsäureestersalzen oder deren Dihydroformen als Pterinderivate, mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung bei erhöhtem Druck in Gegenwart von im Reaktionsmedium gelösten Metallkomplexen als Hydrierkatalysatoren durchführt, wobei die Metallkomplexe chirale Liganden enthalten, mit der Mass-
- 30

gabe, dass bei Verwendung von Folsäure, deren Carbonsäuresalzen oder deren Dihydroformen ein wässriges, sowie bei Verwendung von Folsäureestern, Folsäureestersalzen oder deren Dihydroformen ein alkoholisches Reaktionsmedium vorliegt.

5

6 Verfahren gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Folsäureestersalze der Formel III entsprechen und in Form ihrer Enantiomeren oder Mischungen vorliegen,

10



15

worin R_1 oder R_2 H ist, und R_2 oder R_1 , oder beide R_1 und R_2 unabhängig voneinander einen monovalenten Kohlenwasserstoffrest oder einen über ein C-Atom gebundenen Heterokohlenwasserstoffrest mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S- und -N- darstellen,

20

HA für eine ein- bis dreibasische anorganische oder organische Säure steht, und x eine ganze Zahl von 1 bis 6 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0 und 6 bedeutet.

7 Verfahren gemäss Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure HA in Formel III unsubstituierte oder substituierte Phenylsulfonsäure ist.

25

8 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es unter einem Wasserstoffdruck von 1 bis 500 bar durchgeführt wird.

9 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionstemperatur 0 bis 150°C beträgt.

30

10 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis von Substrat zu Katalysator 10 bis 100000 beträgt.

11 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das wässrige Reaktionsmedium Wasser oder Wasser in Abmischung mit einem organischen Lösungsmittel ist.

5

12 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das alkoholische Reaktionsmedium ein Alkohol, oder ein Alkohol in Abmischung mit einem organischen Lösungsmittel ist.

10

13 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Metallkomplexe ein d-8 Metall, bevorzugt Iridium, Rhodium oder Ruthenium enthalten.

14 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Metallkomplex achirale oder chirale ditertiäre Diphosphine als Liganden enthält.

15

15 Verfahren gemäss Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den ditertiären Diphosphinen für ein alkoholisches Reaktionsmedium um solche handelt, bei denen die Phosphingruppen (a) an verschiedene C-Atome einer Kohlenstoffkette mit 2 bis 4 C-Atomen, oder (b) direkt oder über eine Brückengruppe $-CR_aR_b-$ in den Orthostellungen eines Cyclopentadienylrings oder an je einen Cyclopentadienyl eines Ferrocenyls gebunden sind, wobei R_a und R_b gleich oder verschieden sind und für H, C_1-C_8 -Alkyl, C_1-C_4 -Fluoralhyl, C_5-C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, oder mit 1 bis 3 C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl stehen.

20

25

16 Verfahren gemäss Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Diphosphine für ein alkoholisches Reaktionsmedium der Formel IV entsprechen,



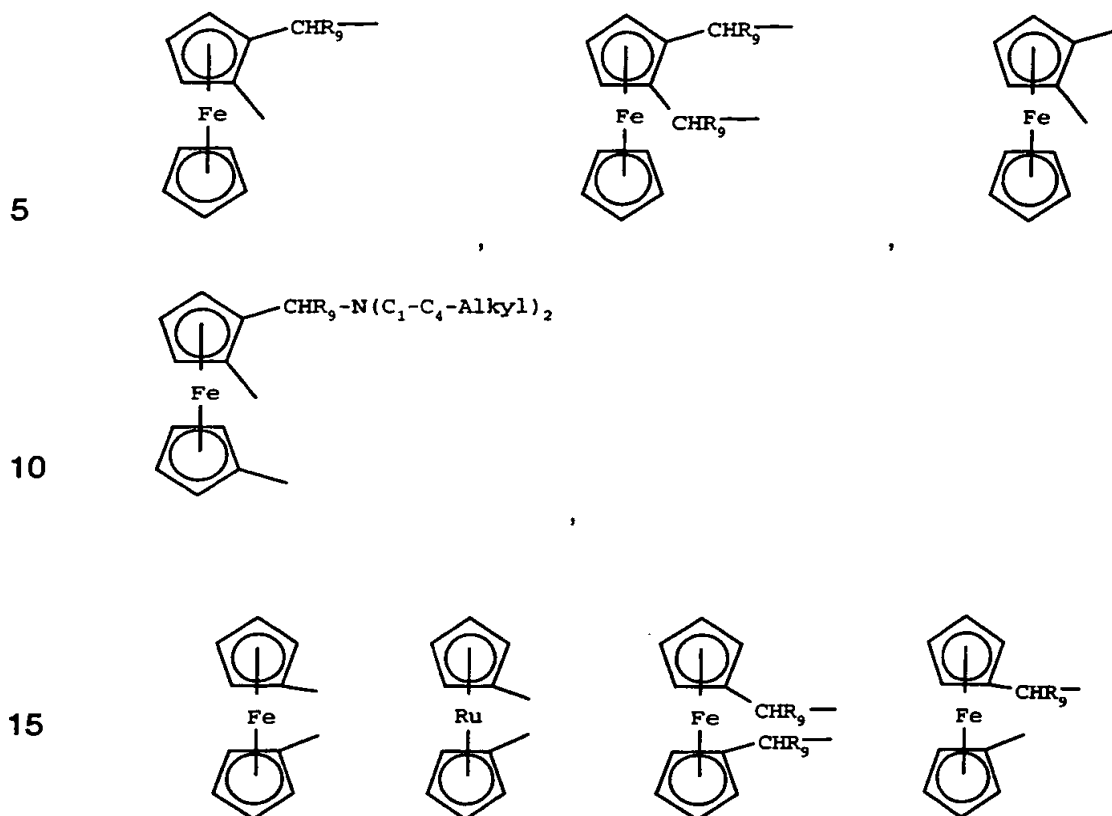
(IV),

worin

30

R_4 , R_5 , R_7 und R_8 unabhängig voneinander einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 C-Atomen darstellen, die unsubstituiert oder substituiert sind mit Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Halogenalkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Halogenalkoxy, $(C_6H_5)_3Si$,

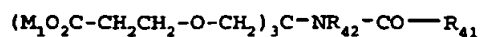
(C₁-C₁₂-Alkyl)₃Si, -NH₂, -NH(C₁-C₁₂-Alkyl), -NH(Phenyl), -NH(Benzyl), -N(C₁-C₁₂-Alkyl)₂, -N(Phenyl)₂, -N(Benzyl)₂, Morpholinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, -Ammonium-X₃⁻, -SO₃M₁, -CO₂M₁, -PO₃M₁, oder -CO₂-C₁-C₆-Alkyl, worin M₁ ein Alkalimetall oder Wasserstoff darstellt, und X₃⁻ das Anion einer einbasischen Säure ist; oder R₄ und R₅ sowie R₇ und R₈ je zusammen unsubstituiertes oder mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Tetramethylen, Pentamethylen oder 3-Oxa-pentan-1,5-diyl bedeuten; und R₆ unsubstituiertes oder mit C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₅- oder C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Benzyl substituiertes C₂-C₄-Alkylen; unsubstituiertes oder mit C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiertes 1,2- oder 1,3-Cycloalkylen, 1,2- oder 1,3-Cycloalkenylen, 1,2- oder 1,3-Bicycloalkylen oder 1,2- oder 1,3-Bicycloalkenylen mit 4 bis 10 C-Atomen; unsubstituiertes oder mit C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiertes 1,2- oder 1,3-Cycloalkylen, 1,2- oder 1,3-Cycloalkenylen, 1,2- oder 1,3-Bicycloalkylen oder 1,2- oder 1,3-Bicycloalkenylen mit 4 bis 10 C-Atomen, an deren 1- und/oder 2-Stellungen oder an deren 3-Stellung Methylen oder C₂-C₄-Alkyliden gebunden ist; in den 2,3-Stellungen mit R₉R₁₀C(O)₂ substituiertes 1,4-Butylen, das in den 1- und/oder 4-Stellungen unsubstituiert oder mit C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert ist, und wobei R₉ und R₁₀ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl darstellt; 3,4- oder 2,4-Pyrrolidinylen oder Methylen-4-pyrrolidin-4-yl, deren N-Atom substituiert ist mit Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Phenyl, Benzyl, C₁-C₁₂-Alkoxycarbonyl, C₁-C₈-Acyl, C₁-C₁₂-Alkylaminocarbonyl; oder unsubstituiertes oder mit Halogen, -OH, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Phenyl, Benzyl, Phenyloxy oder Benzyloxy substituiertes 1,2-Phenylen, 2-Benzyl, 1,2-Xylylen, 1,8-Naphthylen, 2,2'-Dinaphthylen oder 2,2'-Diphenylen bedeutet; oder R₆ für einen Rest der Formeln



steht, worin R_9 Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_4 -Fluoralkyl, unsubstituiertes oder mit 1 bis 3 F, Cl, Br, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Fluormethyl substituiertes Phenyl bedeutet.

17 Verfahren gemäss Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass Diphosphine für ein wässriges Reaktionsmedium solche sind, die eine oder mehrere wasser-solubilisierende polare Substituenten enthalten, die entweder direkt oder über eine Brückengruppe an Substituenten der Phosphingruppen und/oder an das Gerüst des Diphosphins gebunden sind.

18 Verfahren gemäss Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass Diphosphine für ein wässriges Reaktionsmedium solche der Formel XLIII sind,



(XLIII)

worin M_1 für H, ein Alkalimetallkation oder ein Ammoniumkation steht, R_{42} C_1 - C_4 -Alkyl und vorzugsweise H bedeutet, und R_{41} der monovalente Rest eines chiralen ditertiären Diphosphins ist, wobei die CO-Gruppe direkt an ein C- oder N-Atom des Diphosphingerüsts, oder an ein O- oder N-Atom oder an ein C-Atom einer Brückengruppe des Diphosphingerüsts gebunden ist.

19 Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Hydrierkatalysatoren um Metallkomplexe der Formel XLIV, XLIVa und XLIVb handelt,



worin

Y für zwei Monoolefinliganden oder einen Dienliganden steht;

X_7 ein achirales oder chirales ditertiäres Diphosphin darstellt, das mit dem Metallatom Me_2 oder Ru einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bildet;

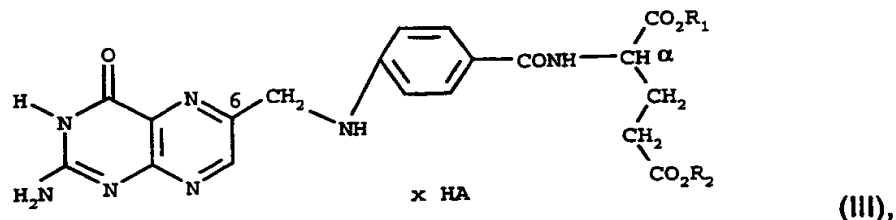
Me_2 Ir(I) oder Rh(I) bedeutet;

Z -Cl, -Br oder -I darstellt; und

A_2 das Anion einer Sauerstoffsäure oder Komplexsäure ist,

X_8 und X_9 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung von Z und A_2 haben, oder X_8 und X_9 für Allyl oder 2-Methylallyl stehen, oder X_8 die Bedeutung von Z oder A hat und X_9 für Hydrid steht.

20 Verbindungen der Formel III in Form ihrer reinen (α S)- und (α R)-Enantiomeren oder deren Mischungen,



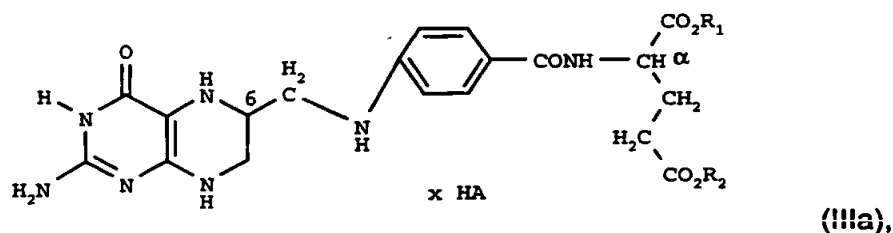
worin R_1 oder R_2 H sind, und eines von R_1 oder R_2 , oder beide R_1 und R_2 unabhängig voneinander einen monovalenten Kohlenwasserstoffrest oder einen über ein C-Atom gebundenen Heterokohlenwasserstoffrest mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S- und -N- darstellen,

HA für eine ein- bis dreibasische organische Säure steht,

und x eine ganze Zahl von 1 bis 6 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0 und 6 bedeutet.

21 Verbindungen gemäss Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 in Formel III je Methyl oder Ethyl bedeuten, HA für Benzol- oder Toluolsulfonsäure steht, und x die Zahl 1 oder 2, oder eine gebrochene Zahl zwischen 0,5 und 2 ist.

22 Verbindungen in Form ihrer reinen Diastereomeren und deren Mischungen, die der Formel IIIa entsprechen,



worin R_1 oder R_2 H sind, und eines von R_1 oder R_2 , oder beide R_1 und R_2 unabhängig voneinander einen monovalenten Kohlenwasserstoffrest oder einen über ein C-Atom gebundenen Heterokohlenwasserstoffrest mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S- und -N- darstellen,

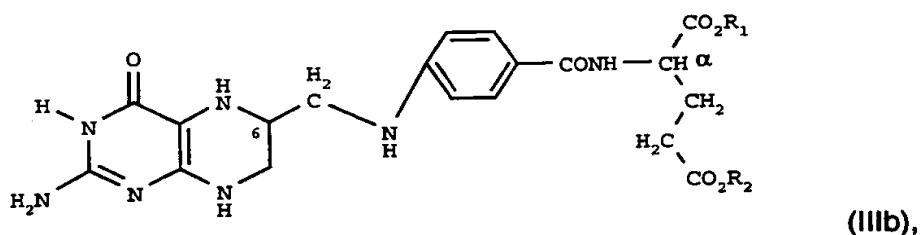
HA für eine ein- bis dreibasische anorganische oder organische Säure steht,

und x eine ganze Zahl von 1 bis 6 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0 und 6 bedeutet.

23 Verbindungen gemäss Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 je C_1 - C_{12} -Alkyl darstellen, HA für eine ein- bis dreibasische anorganische oder organische Säure steht, und x eine ganze Zahl von 1 bis 6 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0 und 6 bedeutet.

24 Verbindungen gemäss Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 je Methyl oder Ethyl darstellen, HA Benzol- oder Toluolsulfonsäure bedeutet, und x für die Zahlen 1 oder 2 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0,5 und 2 steht.

25 Verbindungen in Form ihrer reinen Diastereomeren und deren Mischungen, die der Formel IIIb entsprechen,



15 worin R_1 oder R_2 H sind, und eines von R_1 oder R_2 , oder beide R_1 und R_2 unabhängig voneinander einen monovalenten Kohlenwasserstoffrest oder einen über ein C-Atom gebundenen Heterokohlenwasserstoffrest mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S- und -N- darstellen.

20 26 Verbindungen gemäss Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 je C_1 - C_{12} -Alkyl darstellen.

27 Verbindungen gemäss Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 je C_1 - C_4 -Alkyl darstellen.

25 28 Verbindungen gemäss Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 je Methyl oder Ethyl darstellen.